

(3)

L3 ANSWER 1 OF 1 WP [REDACTED] X COPYRIGHT 2005 THE THOMSON [REDACTED] on STN
AN 1990-180306 [24] [REDACTED] INDEX
DNC C1990-078214
TI New N,3-di aryl-2-cyano-3-oxo-propionamide derivs. - useful as
anti-inflammatory, analgesic, anti-rheumatic and anti-arthritis activity.
DC B03 B05
IN WALKER, G N
PA (CIBA) CIBA GEIGY AG
CYC 22
PI EP 372470 A 19900613 (199024)*
R: AT BE CH DE ES GB GR IT LI LU NL SE
PT 92507 A 19900629 (199031)
NO 8904907 A 19900702 (199032)
HU 52038 T 19900628 (199033)
AU 8945810 A 19900614 (199034)
CA 2004754 A 19900608 (199034)
DK 8906168 A 19900609 (199034)
FI 8905800 A 19900609 (199036)
JP 02202865 A 19900810 (199038) <--
ZA 8909359 A 19900829 (199040)
DD 295373 A 19911031 (199214)
ADT EP 372470 A EP 1989-122376 19891205; JP 02202865 A JP 1989-316607
19891207; ZA 8909359 A ZA 1989-9359 19891207
PRAI US 1988-281568 19881208
REP A3...9128; DE 3217446; EP 21207; EP 326107; NoSR.Pub; US 4256759; US
4435407
IC A61K031-27; C07C103-00; C07C253-30; C07C255-21; C07C255-42; C07C255-60;
C07D207-33; C07D213-57; C07D231-12; C07D233-64; C07D255-21; C07D261-08;
C07D277-30; C07D307-54; C07D333-24; C07D409-12; C07D417-12
AB EP 372470 A UPAB: 19930928
Amide derivs. of formula ACOH(CN)-CONHB (I) and their enol tautomers,
lower alkyl enol ethers and salts are new: where A = 5- or 6-membered
heteroaryl (opt. substd.); 5- or 6-membered heteroaryl; vinyl; or opt.
substd. phenyl; B = opt. substd. phenyl, pyridyl or thiazolyl; provided
that (i) A is not pyrrolyl; and (ii) when A = unsubstd. phenyl then B is
not phenyl, methoxyphenyl or methylphenyl.
A = 5-membered heteroaryl containing 10 or 15 or 1N plus 1N, O or S and
opt. substd. on C by 1-3 of lower alkyl, Ph, furyl, thienyl or halo and on
an N by lower alkyl etc. @
0/0@
FS CPI
FA AB; DCN
MC CPI: B07-H; B10-A15; B12-D01; B12-D03; B12-D07; B12-D09; B12-G01B1;
B12-G01B6

BEST AVAILABLE COPY

(3)

⑩ 日本国特許庁(JP) ⑪ 特許出願公開
⑫ 公開特許公報(A) 平2-202865

⑬ Int. Cl.⁸ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 平成2年(1990)8月10日
C 07 C 255/60 7327-4H
253/30

審査請求 未請求 請求項の数 19 (全 26 頁)

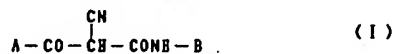
⑮ 発明の名称 新規 α -シアノ- β -オキソプロピオンアミド
⑯ 特 願 平1-316607
⑰ 出 願 平1(1989)12月7日
優先権主張 ⑱ 1988年12月8日 ⑲ 米国(U S) ⑳ 281568
㉑ 発 明 者 ゴードン エヌ・ウォー アメリカ合衆国, ニュージャージー 07960, モーリス
カー ウン, マウント ケンブル レイク, レイク トレイル
ウエスト(番地なし)
㉒ 出 願 人 チバ-ガイギー アク スイス国, 4002 バーゼル, クリベツクシュトラーセ
チエンゲゼルシャフト 141
㉓ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外3名

明 細 書

1. 発明の名称
新規 α -シアノ- β -オキソプロピオンアミド

2. 特許請求の範囲

1. 次の式 I の化合物:



(上式中、Aはピロリル以外の5-および6-員の非置換または置換芳香族複素環、5-および6-員の芳香族複素環-ビニル、並びに非置換または置換フェニルから成る群から選択され、そしてBは非置換または置換フェニル、ビリジルまたはチアゾリルであり、ただし、Aが非置換フェニルであるときはBは非置換フェニル、メチルフェニルまたはメトキシフェニル以外のものを表す); またはそれのエノール互変異性体; 低級アルキルエノールエーテルもしくは塩。

2. Aが、1個の酸素原子、1個の硫黄原子、または1個が窒素原子でありもう1個が窒素、酸

素もしくは硫黄原子である2個のヘテロ原子を含んで成り、芳香族複素環が炭素原子のところで低級アルキル、フェニル、フリル、チエニルおよびハロゲンから選択された1、2または3個の基により置換されていることがあり、そして窒素原子のところで低級アルキルにより置換されていることがある、5員の芳香族複素環; 1個または2個の窒素原子を含んで成り、炭素原子のところで低級アルキルまたはフェニルにより置換されていることがある、6員の芳香族複素環; フリルビニル; チエニルビニル; 並びに低級アルキル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲンおよびトリフルオロメチルから選択された1個または2個の基により置換されたフェニル、から成る群から選択され; そして

Bが、フェニル; 低級アルキル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲンおよびトリフルオロメチルから成る群から選択された1個または2個の基により置換されたフェニル; ビリジル; 並びにチアゾリル、から成る群から選択され

(1)

(2)

る、請求項1に記載の式Iの化合物；またはそのエノール互変異性体、低級アルキルエノールエーテルもしくは塩。

3. AがフェニルでありそしてBがハロゲンおよびトリフルオロメチルから選択された1個または2個の基により置換されたフェニルである、請求項1に記載の式Iの化合物、またはそのエノール互変異性体、低級アルキルエノールエーテルもしくは塩。

4. Aがフリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ヒリジル、ピラジニルおよびヒリミジニルから成る群から選択された5-もしくは6-員の芳香族複素環(C₁-C₄アルキル、ジ-C₁-C₄アルキルもしくはフェニルにより置換されることがある)；2-フリルビニル；2-チエニルビニル；またはC₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、フルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルから選択された1もしくは2個の基により置換されたフェニルであり；そしてBがC₁-C₄アルキル、C₁-

C₄アルコキシ、フルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルから選択された1もしくは2個の基により置換されることがあるフェニルであるか、またはヒリジルもしくはチアゾリルである、請求項1に記載の式Iの化合物；またはそのエノール互変異性体、低級アルキルエノールエーテルもしくは塩。

5. Aが2-もしくは3-フリル、5-ブプロモ-2-フリル、2-もしくは3-チエニル、2-(2-フリル)ビニル、または2-(2-チエニル)ビニルであり；そしてBがフェニル、またはC₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、フルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルから選択された1もしくは2個の基により置換されたフェニルであるか、または2-ヒリジルもしくは2-チアゾリルである、請求項1に記載の式Iの化合物；またはそのエノール互変異性体もしくは塩。

6. Aが2-もしくは4-イミダゾリル、1-メチル-2-もしくは5-イミダゾリル、3-ピラゾリル、1,5-ジメチル-3-ピラゾリル、

(3)

1,3-ジメチル-5-ピラゾリル、3-もしくは5-イソキサゾリル、5-メチル-3-イソキサゾリル、3-メチル-5-イソキサゾリル、2-,4-もしくは5-チアゾリル、2-メチル-もしくはフェニル-4-チアゾリル、2,4-ジメチル-5-チアゾリル、または2-,3-もしくは4-ヒリジルであり、そしてBがC₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、フルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルから選択された1もしくは2個の基により置換されることがあるフェニルである、請求項1に記載の式Iの化合物；またはそのエノール互変異性体もしくは塩。

7. AがC₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、フルオロまたはクロロにより置換されたフェニルであり、そしてBがC₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、フルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルから選択された1もしくは2個の基により置換されることがあるフェニルであるか、またはAがフェニルでありそしてBがフルオロおよびクロロから選択された1もしくは2個

(4)

の基により置換されたフェニルである、請求項1に記載の式Iの化合物；またはそのエノール互変異性体もしくは塩。

8. Aが2-フリルまたは2-チエニルでありそしてBがフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ジクロロフェニル、ジフルオロフェニル、またはクロロフルオロフェニルである、請求項1に記載の式Iの化合物；またはそのエノール互変異性体もしくは塩。

9. Aが2-チエニルでありそしてBが3,4-ジクロロフェニルである、請求項1に記載の式Iの化合物、またはそのエノール互変異性体もしくは塩。

10. Aが2-チエニルでありそしてBが α -トリフルオロメチルフェニルである、請求項1に記載の式Iの化合物、またはそのエノール互変異性体もしくは塩。

11. Aが2-チエニルでありそしてBが3-クロロ-4-フルオロフェニルである、請求項1に

(5)

(6)

記載の式Ⅰの化合物、またはそのエノール互変異性体もしくは塩。

12. Aが2-フリルでありそしてBが3-クロロ-4-フルオロフェニルである、請求項1に記載の式Ⅰの化合物、またはそのエノール互変異性体もしくは塩。

13. Aが2-フリルでありそしてBが2,4-ジフルオロフェニルである、請求項1に記載の式Ⅰの化合物、またはそのエノール互変異性体もしくは塩。

14. 請求項1に記載の式Ⅰの化合物、またはそのエノール互変異性体、低級アルキルエノールエーテルもしくは塩および常用の担体を含む医薬製剤。

15. ヒトまたは動物の体の療法的処置方法において使用するための請求項1に記載の式Ⅰの化合物、またはそのエノール互変異性体、低級アルキルエノールエーテルもしくは塩。

16. 抗炎症および鎮痛活性物質として使用するための請求項1に記載の式Ⅰの化合物、またはそ

れのエノール互変異性体、低級アルキルエノールエーテルもしくは塩。

17. 請求項1に記載の式Ⅰの化合物、またはそのエノール互変異性体、低級アルキルエノールエーテルもしくは塩および常用の担体を使った医薬製剤の製造方法。

18. 請求項1に記載の式Ⅰの化合物、またはそのエノール互変異性体、低級アルキルエノールエーテルもしくは塩の製造方法であって、

(a) 式Ⅱの化合物：

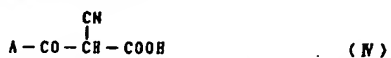


またはその塩を、式Ⅲのイソシアネート：



(ここでAとBは上に定義した意味を有する)と縮合させ；または

(b) 式Ⅳの化合物：



またはその官能性カルボキシ誘導体を、式Ⅴのアミン：

(7)

(8)



(ここでAとBは上に定義した意味を有する)と縮合させ；または

(c) 式Ⅵのカルボン酸：

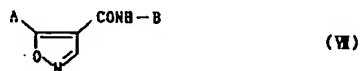


またはその官能性誘導体を、式Ⅶの化合物：



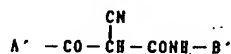
またはその塩(ここでAとBは上に定義した意味を有する)と縮合させ；または

(d) 式Ⅷのイソキサゾール：



(ここでAはイソキサゾリル以外の上記で定義した意味を有しそしてBは上記で定義した意味を有する)を加水分解し；または

(e) 式Ⅸの化合物：



(9)

(10)

(ここでA'はAの意味を有するか、窒素原子に結合した水素原子が常用のアミノ保護基により置換されている5員の窒素含有複素環を表すか、またはヒドロキシ基が常用の保護基により保護されているヒドロキシ置換フェニルを表し；そしてB'はBの意味を有するかまたはヒドロキシ基が常用の保護基により保護されているヒドロキシ置換フェニルを表し；そしてA'およびB'の少なくとも一方がそれぞれAおよびBと異なる)から常用の保護基を開裂せしめ；そして

所望により、生じた式Ⅰの化合物を定義に従った別の式Ⅰの化合物に変換し；そして

所望により、生じた式Ⅰの化合物をその低級アルキルエノールエーテルに変換するか、または生じた式Ⅰの化合物をその塩に変換するか、または生じた式Ⅰの化合物の塩を遊離の化合物もしくは別の塩に変換する；

ことを含んで成る方法。

19. 請求項18の方法のいずれか1つにより得ることのできる化合物。

3. 発明の詳細な説明

α -シアノ- β -オキソ- β -ピロリルプロピオン酸のアニリドおよび複素環式アニリドは、抗炎症薬であることが知られている。米国特許第

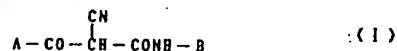
4,256,759号は、ピロールの窒素原子が低級アルキルまたはフェニル-低級アルキルにより置換されている、抗炎症性、鎮痛性および免疫調節性の β -オキソ- α -フェニルカルバモイル- β -ピロリルプロピオニトリルを開示している。フェニルカルバモイル基がピリジルカルバモイルまたは別の複素環カルバモイルおよび複素環-低級アルキルカルバモイル基により置き換えられている関連化合物が米国特許第 4,435,407号中に記載されている。

米国特許第 4,644,010号は、ピロールの窒素原子が置換されていない類似の β -オキソ- α -フェニルカルバモイル- β -ピロリルプロピオニトリルを開示している。関連するベンゾイルシアノアセトアニリドそして対応する α -および β -トリリジド並びに ρ -アニシリドは、Dains および

Griffin, *J. Am. Chem. Soc.*, **35**, 959(1913)により既に記載されているが、薬理特性については全く言及されていない。

上述した米国特許において記載されている有益な化合物の特性を補って完全にする別の抗炎症薬に対する要求がある。本発明者らはそのような新規の抗炎症薬および抗リウマチ薬を発見した。

本発明は、次の式 I :



の α -(置換カルバモイル)- β -アリアル-およびヘテロアリアル- β -オキソ-プロピオニトリル、そのエノールエーテルおよびその塩、さらに前記化合物を含有する医薬製剤並びに前記化合物の調製方法および利用方法に関する。前記化合物は新規な抗炎症薬および抗リウマチ薬を表す。炎症性のメディエーターへのアラキドン脂肪酸生体変換のシクロオキシゲナーゼ経路およびリポキシゲナーゼ経路の両方を妨害するそれらの性質により、それらは価値ある療法薬になる。これらの

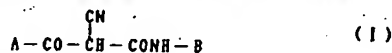
(11)

(12)

性質により前記の置換カルバモイル- β -オキソ-プロピオニトリルは哺乳類における関節炎およびリウマチ病並びに他の炎症状態の治療に有用になる。

本発明は、式 I の新規化合物、前記化合物の調製方法、前記化合物を含有する医薬組成物、並びに前記化合物および組成物をそれを必要とする哺乳動物に投与することにより関節炎およびリウマチ病並びに他の炎症状態を治療する方法に関する。

特定的には本発明は、次の式 I の化合物 :



(上式中、Aはピロリル以外の5-および6-員の非置換または置換芳香族複素環、5-および6-員の芳香族複素環-ビニル、並びに非置換または置換フェニルから成る群から選択され、そしてBは非置換または置換フェニル、ピリジルまたはチアゾリルであり、ただしAが非置換フェニルであるときはBは非置換フェニル、メチルフェニルまたはメトキシフェニル以外のものを表す) さら

にそのエノール互変異性体、低級アルキルエノールエーテルおよび塩に関する。

本明細書で使用する一般定義は、本発明の範囲内で次の意味を有する。

上記および下記において有機基または化合物に接続して言及される「低級」という用語は、それぞれ、7以下、好ましくは4以下、そして有利には1または2個の炭素原子を有するものをいう。

低級アルキル基は、好ましくは1-4個の炭素原子を含み、そして例えば、エチル、プロピル、ブチルまたは有利にはメチルを表す。

低級アルコキシ基は、好ましくは1-4個の炭素原子を含み、そして例えば、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシまたは有利にはメトキシを表す。

ハロゲンとは、好ましくはクロロまたはフルオロであるがブロモまたはヨードであってもよい。

本発明の5-または6-員の芳香族複素環基は、例えば、1つの酸素原子、1つの硫黄原子、1, 2, 3もしくは4つの窒素原子、または1つの窒

(13)

(14)

素原子と1つの酸素原子もしくは硫黄原子の両方を含んで成る。そのような複素環基は、例えば、2-もしくは3-フリル、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは4-イミダゾリル、3-, 4-もしくは5-ピラゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、4-もしくは5-オキサゾリル、3-, 4-もしくは5-イソキサゾリル、2-, 4-もしくは5-チアゾリル、2-, 3-もしくは4-ピリジル、ピラジニル、2-, 4-もしくは5-ピリミジニル、または3-もしくは4-ピリダジニルである。前記の複素環は、例えば、炭素原子のところで低級アルキル、例えばメチル、フェニル-低級アルキル、例えばベンジル、フェニル、複素環、例えば2-もしくは3-フリルまたは2-もしくは3-チエニル、およびハロゲン、例えばクロロもしくはブロモ、から成る群から選択された1または複数の基により置換されていてもよく、そして酸素原子のところで低級アルキル、例えばメチル、またはフェニル-低級アルキル、例えばベンジルにより置換されていても

よい。そのような置換複素環基の例は、5-メチル-2-フリル、4-もしくは5-フェニル-2-フリル、5-クロロ-2-フリル、5-ブロモ-2-フリル、5-メチル-2-チエニル、3, 4-ジメチル-2-チエニル、4-もしくは5-フェニル-2-チエニル、5-(2-チエニル)-2-チエニル、1-メチル-2-もしくは5-イミダゾリル、1-ベンジル-2-もしくは5-イミダゾリル、1, 3-ジメチル-5-ピラゾリル、1, 5-ジメチル-3-ピラゾリル、5-メチル-3-イソキサゾリル、2-メチル-もしくはフェニル-4-チアゾリル、4-メチル-もしくはフェニル-2-チアゾリル、2, 4-ジメチル-5-チアゾリル、4-, 5-もしくは6-メチル-2-ピリジル、または2, 6-ジメチル-4-ピリジルである。

5-または6-員の芳香族複素環-ビニル基は、好ましくは前記複素環基のうちの1つを有する2-置換ビニル、例えば2-(2-フリル)ビニル、2-(2-チエニル)ビニル、2-(2-ピリジル)

(15)

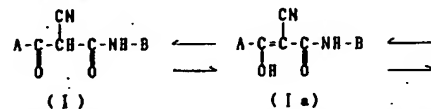
ビニル、および2-(2-ピリリル)ビニルまたは2-(1-メチル-2-ピリリル)ビニルである。置換フェニルは、例えば、低級アルキル、例えばメチル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、例えばメトキシ、ハロゲン、例えばクロロもしくはフルオロ、およびトリフルオロフェニルから成る群から選択された1, 2, 3, 4または5、好ましくは1または2個の置換基を有するフェニル基である。そのような置換フェニルは、例えば、o-, m-もしくはp-トリル、3, 4-キシリル、2, 6-キシリル、p-ビフェニル、p-ヒドロキシフェニル、o-もしくはp-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、o-, m-もしくはp-クロロフェニル、2, 4-もしくは3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、m-もしくはp-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、m-もしくはp-トリフルオロメチルフェニル、または4-クロロ-3-トリフ

(17)

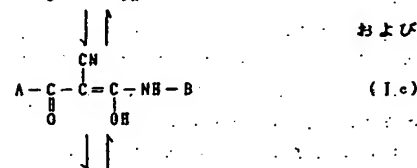
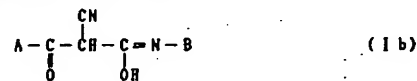
(16)

ルオロメチルフェニルである。

式Iの化合物のエノール互変異性体は、前記式Iの化合物と等価でありそして次の式により表すことができる：

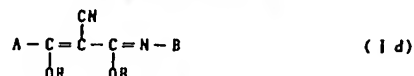


上式中AおよびBは式Iの化合物について定義したのと同じ意味を有する。式Iにおいて示した基本構造と等価であるとみなされる別のエノール互変異性体、例えば、式



(18)

のようなカルバモイルカルボニル官能基に関与するエノール互変異性体、並びに式



のジエノール互変異性体もまた存在する。

本発明の低級アルキルエノールエーテルは、前記のエノール互変異性体のうちの1つのエノール性ヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル、例えばエチルまたは好ましくはメチルにより置換されているものである。特に、本発明のエノールエーテルは、ヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル、例えばメチルにより置換されている上式1aの化合物である。

式1の化合物は酸性の性質を有し、そして適当な無機または有機塩基と式1a, 1cまたは1dのエノール互変異性体とから誘導された塩を容易に形成する。式1の化合物の塩は特に、医薬上許容される非毒性の塩、例えばアルカリ金属塩、例えばナトリウムもしくはカリウム塩、アルカリ土

類金属塩、例えばマグネシウムもしくはカルシウム塩、亜鉛塩、アンモニウム塩、及び特に有機アミンとの塩、例えばヒドロキシ置換されることがあるモノー、ジーもしくはトリアルキルアミン、例えば2-ヒドロキシエチルアミン、トリス-(ヒドロキシメチル)メチルアミン、ジエチルアミン、ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン、トリ-(2-ヒドロキシエチル)アミンまたはN-メチル-D-グルカミンとの塩、環状アミン、例えばピロリドンまたはモルホリンとの塩、または対応するジアミン、例えばエチレンジアミンとの塩である。式1の化合物の塩は、様々な水和物の塩も包含する。

基Aが天然において塩基性の複素環基である式1の化合物は、酸付加塩を形成する。前記酸付加塩は好ましくは、医薬上許容される非毒性の塩であり、例えば無機強酸との塩、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩化水素酸もしくは臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸または過塩素酸との塩；脂肪

(19)

(20)

族または芳香族カルボン酸、例えば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、グルコン酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、フマル酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒルビン酸、フェニル酢酸、安息香酸、4-アミノ安息香酸、アントラニル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、パモ酸、またはニコチン酸との塩；スルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、スルファニル酸またはシクロヘキシルスルファミル酸との塩である。

基Aが塩基性の複素環基である式1の化合物は内部塩を形成することもできる。

本発明の化合物は、有益な薬理特性、主として抗炎症活性、鎮痛活性(抗侵害受容活性)、抗リウマチ活性、および抗関節炎活性を示す。それらは、生体外または生体内試験により、後者については有利には試験対象として哺乳動物、例えばラット、

マウス、モルモットまたはイヌを使って証明することができる。本発明の化合物は、腸内的、好ましくは経口的、非経口的、例えば皮下的もしくは静脈内的、または局所的に、例えば、水性もしくは油性溶液またはデンパン性懸濁液の形で、動物に投与することができる。適用される投与量は、約0.1~100mg/kg/日、好ましくは約1~50mg/kg/日、有利には約5~25mg/kg/日の範囲内であろう。試験は、前記活性についての典型的なアッセイ方法、例えばカラゲニン足水腫、またはラットにおけるアジュバント関節炎試験、イヌの滑膜炎もしくは紫外線紅斑アッセイ、あるいはより最近の試験、例えば中性プロテアーゼ阻害、白血球走化性の阻害、好中球粘着性の減少、アロスタグランジンシンセターゼもしくはシクロオキシゲナーゼの阻害、5-リボキシゲナーゼの阻害、マウスにおけるフェニルキノンよじり(writhing)試験、または軟骨基質分解の阻害の中から選択される。

抗炎症活性についてのカラゲニン足水腫アッ

(21)

(22)

セイは、次のようにしてラットにおいて行われる。

化合物を経口投与してから1時間後、0.1mlのカラゲニン(1%)を1本の後足の足底の部分に注入する。指定した時間における水腫の変位により反対側の足と注入された足との腫大の差を測定する。本発明の化合物は普通、100mg/kg p.o.の投与量で投与後3時間目に測定すると20%から60%までの範囲においてカラゲニン誘発性水腫に対する保護を提供する。

抗関節炎活性についての確立されたアジュバント関節炎試験は、本質的にはProc. Soc. Biol. Med., 137, 508(1971)に記載されたようにして行われる。本発明の幾つかの化合物は、ラットにおける前記の確立されたアジュバント関節炎試験において効果的であり、10~25mg/kg p.o.の範囲の投与量で投与した時、30%~70%の保護を提供する。

本発明の化合物は、2意の5-リボキシゲナーゼ/シクロオキシゲナーゼ阻害活性を示す。前に開示された β -オキソ- α -フェニルカルボニル- β -ヒドロリルプロピオニトリルの幾つかを含む

殆どの非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)は、シクロオキシゲナーゼ経路を選択的にブロックし、それによりアラキドン酸からのプロスタグランジン、トロンボキサンおよびプロスタサイクリンの生成を事前阻害するかまたは少なくとも遅らせることが知られている。このシクロオキシゲナーゼにおける阻害作用は所望の抗炎症効果をもたらすが、それと同時にリボキシゲナーゼ経路における別のアラキドン酸代謝産物によるロイコトリエンの生成を増加させ得る。ロイコトリエンは潜在的な白血球遊走性、平滑筋収縮性および血管透過性亢進性を有する中間物質の一群である。ロイコトリエンは、白血球および平滑筋の活性化に伴う様々な血管および肺障害の病因に関係している。

プロスタグランジンシンセターゼ阻害は、本質的にはTakeuchiら、Biochemistry, 10, 2372(1971)およびTomlinsonら、Biochem. Biophys. Res. Commun., 49, 552(1972)により記載されたようにして、アラキドネートからのPGE₂生成を生体外でアクセイすることにより測定される。シクロオキシゲナ

(23)

(24)

ーゼ阻害は、Kuら、Biochem. Pharmacol., 24, 841(1974)において記載された放射線アクセイによっても測定され得る。

5-リボキシゲナーゼ阻害は、例えば、BorgeatおよびSamuelsson、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78, 2148(1979)により記載された方法に本質的に従って、¹⁴C-アラキドン酸を使って、イオノホアA-23187で刺激されたモルモットの多形核白血球における5-HETE[(5'S)-5-ヒドロキシ-6,8,11,14-エイコサテトラエン酸]およびロイコトリエンB₄(LTB₄; 5,12-ジヒドロキシ-6,8,10,14-エイコサテトラエン酸)の合成の阻害率を測定することにより決定される。IC₅₀値は、5-HETEおよびLTB₄様生成物の合成がそれらの匹敵する対照値の50%に減少する時の試験化合物の濃度としてグラフによって決定される。

本発明の化合物は、雄牛の精囊のミクロソーム酵素アクセイにおいて測定すると、一般に非常に効果的なプロスタグランジンシンセターゼ阻害剤であり、1~100 μ Mの範囲に50%阻害濃度(IC₅₀)

を有する。同時にこれらの化合物は、A-23187で刺激されたモルモットの多形核白血球において生体外で測定すると1~100 μ Mの範囲において5-リボキシゲナーゼ阻害のIC₅₀を示す。

更にまた、本発明の化合物は、例えば慢性関節リウマチの処置において抗関節炎活性を指示する性質、即ち好中球活性化を減少させる。

白血球遊走性の阻害は、Ann. N.Y. Acad. Sci., 256, 177(1975)に記載のようにして測定できる。好中球の遊走性活性化の阻害は、例えば、次のようにして生体外においてヒトの好中球へのf-MLP(ホルミル-メチオニル-ロイシル-フェニルアラニン)の結合の阻害を測定することにより生体外でも測定される：FerranteおよびThong、J. Immunol. Methods, 24, 389(1978)の方法の実法によりヒトの好中球を単離する。好中球調製物中に残存している赤血球を0.83% NH₄Clおよび0.1M Tris-HCl, pH7.5による分別処理により溶解する。好中球をハンク(Hank)の緩衝液中で0℃にて60分間15mMの³H-f-MLPおよび試験化合物と共にインキュ

(25)

(26)

ベートする。インキュベーション液のアリコート
を通過し、そして結合した全³⁵S- I-HLP を測定す
る。過剰の非放射性 I-HLP の存在下での非特異的
結合を差し引き、そして試験薬剤による結合の阻
害率を算出する。ヒトの好中球への I-HLP の結合
を阻害する本発明の化合物の IC_{50} は、 $1 \sim 20 \mu\text{M}$
の範囲内である。

J. Pharmacol. Exp. Ther., 125, 237(1959)におい
て記載された鎮痛活性についてのフェニル- p -
ベンゾキノン誘発性よじり試験 (writhing test)
は、次のようにしてマウスにおいて行われる。前
もって一晩絶食させたマウスを、 $1 \sim 50 \text{mg/kg}$ の
用量で0.75%メチルセルロース中に溶解された試
験化合物によりまたは賦形剤のみにより経口的に
処置し、55分後トラガカント (0.4%)中のフェニ
ル- p -ベンゾキノン (0.03%)の懸濁液0.25mlの
腹腔内 (i.p.)注射によりよじり症候群を誘発させ
る。5分後、該刺激物により引き起こされるよじ
り動作の数を10分間の観察時間に渡ってカウント
する。試験化合物の鎮痛性 (抗侵害受容性) ED_{50}

は、対照に比較してよじり動作の平均頻度を50%
減少させる量である。

本発明の化合物はまた、変形性関節症における
有効性を示す。軟骨基質の軟骨-骨液同時培養モ
デルにおいても活性である。そのスクリーニング
は次のようにして行われる。ウシの鼻中隔軟骨の
プロテオグリカン基質を、グリコサミノグリカン
中への³⁵Sの取り込みにより生体外でラベル化す
る。³⁵S-硫酸ナトリウムを含む硫酸塩不含培地
中で軟骨切片を一晩インキュベートする。マルチ
ウエル組織培養プレート中で³⁵S-ラベル化軟骨
切片を正常の滑液体外移植組織と共に同時培養す
る。4日間インキュベーション後、培地の $100 \mu\text{l}$
アリコートをカウントする。軟骨切片を加水分解
し、そして軟骨水解物の $100 \mu\text{l}$ アリコートをカウ
ントする。培地中に放出された³⁵Sの比率を測定
し、そして基質分解の阻害率を算出する。

上述した有利な性質は、本発明の化合物を、ヒ
トを含む哺乳動物における痛みや炎症性の障害、
例えば慢性関節リウマチおよび変形性関節症の処

(27)

置および改善のための抗炎症薬、鎮痛薬および抗
リウマチ薬として有用にする。

特に有用であるのは、式1の化合物並びにそれ
のエノール互変異性体、低級アルキルエノールエ
ーテルおよび塩であって、ここで

Aは、1個の炭素原子、1個の硫黄原子、また
は1個が窒素原子でありもう1個が窒素、酸素も
しくは硫黄原子である2個のヘテロ原子を含んで
成り、芳香族複素環が炭素原子のところで低級ア
ルキル、フェニル、フリル、チエニルおよびハロ
ゲンから選択された1、2または3個の基により
置換されていることがあり、そして窒素原子のと
ころで低級アルキルにより置換されていることが
ある、5員の芳香族複素環；1個または2個の窒
素原子を含んで成り、炭素原子のところで低級ア
ルキルまたはフェニルにより置換されていること
がある、6員の芳香族複素環；フリルビニル；チ
エニルビニル；並びに低級アルキル、フェニル、
ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲンおよびトリ
フルオロメチルから選択された1個または2個

(28)

の基により置換されたフェニル、から成る群から
選択され；そして

Bは、フェニル；低級アルキル、フェニル、ヒ
ドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲンおよびトリ
フルオロメチルから成る群から選択された1個ま
たは2個の基により置換されたフェニル；ピリジ
ル；並びにチアゾリル、から成る群から選択され
る。

同様に有用であるのは、Aがフェニルでありそ
してBがハロゲンおよびトリフルオロメチルから
選択された1個または2個の基により置換された
フェニルである、式1の化合物、そのエノール
互変異性体、低級アルキルエノールエーテルおよ
び塩である。

好ましいのは、Aがフリル、チエニル、イミダ
ゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアゾリ
ル、ピリジル、ピラジニルおよびピリミジニルか
ら成る群から選択された5-もしくは6-員の芳
香族複素環 (C_1-C_6 アルキル、 $\text{ジ}-\text{C}_1-\text{C}_6$ アル
キルもしくはフェニル)により置換されることが

(29)

(30)

ある) : 2-フリルビニル ; 2-チエニルビニル ;
または C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、
フルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルから
選択された 1 もしくは 2 個の基により置換された
フェニルであり ; そして B が C_1-C_4 アルキル、
 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロ、クロロおよびトリ
フルオロメチルから選択された 1 もしくは 2 個
の基により置換されることがあるフェニルである
か、またはピリジルもしくはチアゾリルである、
式 I の化合物、そのエノール互変異性体、低級
アルキルエノールエーテルおよび塩である。

特に好ましいのは、A が 2-もしくは 3-フリ
ル、5-ブromo-2-フリル、2-もしくは 3-
チエニル、2-(2-フリル)ビニル、または 2-
(2-チエニル)ビニルであり ; そして B がフェ
ニル、または C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコ
キシ、フルオロ、クロロおよびトリフルオロメチル
から選択された 1 もしくは 2 個の基により置換さ
れたフェニルであるか、または 2-ピリジルもし
くは 2-チアゾリルである、式 I の化合物、それ

のエノール互変異性体およびその塩である。

同様に好ましいのは、A が 2-もしくは 4-イ
ミダゾリル、1-メチル-2-もしくは 5-イミ
ダゾリル、3-ピラゾリル、1, 5-ジメチル-
3-ピラゾリル、1, 3-ジメチル-5-ピラゾ
リル、3-もしくは 5-イソキサゾリル、5-メ
チル-3-イソキサゾリル、3-メチル-5-イ
ソキサゾリル、2-, 4-もしくは 5-チアゾリ
ル、2-メチル-もしくはフェニル-4-チアゾ
リル、2, 4-ジメチル-5-チアゾリル、また
は 2-, 3-もしくは 4-ピリジルであり、そし
て B が C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキ
シ、フルオロ、クロロおよびトリフルオロメチル
から選択された 1 もしくは 2 個の基により置換さ
れることがあるフェニルである、式 I の化合物、
そのエノール互変異性体およびその塩である。

同様に好ましいのは、A が C_1-C_4 アルキル、
 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロまたはクロロに
より置換されたフェニルであり、そして B が C_1
- C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、フル

(31)

オロ、クロロおよびトリフルオロメチルから選
択された 1 もしくは 2 個の基により置換され
ることがあるフェニルであるか、または A がフェ
ニルでありそして B がフルオロおよびクロロ
から選択された 1 もしくは 2 個の基により置換
されたフェニルである、式 I の化合物、その
エノール互変異性体およびその塩である。

最も好ましいのは、A が 2-フリルまたは 2-
チエニルでありそして B がフェニル、クロロフェ
ニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチル
フェニル、ジクロロフェニル、ジフルオロフェ
ニル、またはクロロフルオロフェニルである、
式 I の化合物、そのエノール互変異性体および
その塩である。

非常に好ましいのは、実施例において記載さ
れた式 I の化合物、そのエノール互変異性体
およびその塩である。

本発明は、式 I の化合物およびその塩の製造
方法にも関する。これらは、当業者に既知の
方法に従って調製することができ、例えば、

(33)

(32)

(a) 式 II の化合物 :



またはその塩を、式 III のイソシアネート :

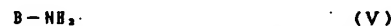


(ここで A と B は上に定義した意味を有する) と縮
合させ ; または

(b) 式 IV の化合物 :



またはその官能性カルボキシ誘導体を、式 V の
アミン :



(ここで A と B は上に定義した意味を有する) と縮
合させ ; または

(c) 式 VI のカルボン酸 :



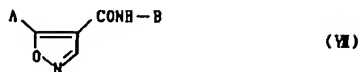
またはその官能性誘導体を、式 VII の化合物 :



またはその塩 (ここで A と B は上に定義した意
味を有する) と縮合させ ; または

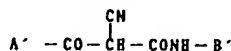
(34)

(d) 式Ⅵのイソキサゾール:



(ここでAはイソキサゾール以外の上記で定義した意味を有し、Bは上記で定義した意味を有する)を加水分解し;または

(e) 式Ⅶの化合物:



(ここでA'はAの意味を有するか、窒素原子に結合した水素原子が常用のアミノ保護基により置換されている5員の窒素含有複素環を表すか、またはヒドロキシ基が常用の保護基により保護されているヒドロキシ置換フェニルを表し;そしてB'はBの意味を有するかまたはヒドロキシ基が常用の保護基により保護されているヒドロキシ置換フェニルを表し;そしてA'およびB'の少なくとも一方がそれぞれAおよびBと異なる)から

(35)

キサン、エステル類、例えば酢酸エチル、アミド類、例えばジメチルホルムアミドまたはN-メチルピロリドン、ニトリル類、例えばアセトニトリル、または他の双極性非プロトン系溶媒、例えばジメチルスルホキシドである。好ましくは、この反応は無機塩基、例えば水素化ナトリウムもしくはカリウム、炭酸ナトリウムもしくはカリウム等の存在下、または有機塩基、特に第三アミン、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミンもしくはジメチルアニリン、またはピリジン塩基、例えばピリジンの存在下で行われる。無機または有機塩基の添加は、反応温度をかなり低下させ、例えば0℃〜約50℃の範囲、好ましくは室温近辺に低下させる。その他の温度は80℃〜150℃が予想され、例えば使用する溶媒の沸騰温度が予想される。

方法(a)において使われる式Ⅱの置換β-オキソプロピオニトリルの塩は、特定のにはアルカリ金属塩、例えばナトリウムもしくはカリウム塩、またはアルカリ土類金属塩、例えばマグネシウム塩、またはアンモニウム塩である。もし前記の塩

(37)

常用の保護基を開裂せしめ;そして

所望により、生じた式Ⅰの化合物を定義に従った別の式Ⅰの化合物に変換し;そして

所望により、生じた式Ⅰの化合物をその低級アルキルエノールエーテルに変換するか、または生じた式Ⅰの化合物をその塩に変換するか、または生じた式Ⅰの化合物の塩を遊離の化合物もしくは別の塩に変換する;

ことにより調製することができる。

方法(a)に従った式Ⅱの置換β-オキソプロピオニトリルと式Ⅲのイソシアネートとの結合は、溶媒なしでまたは非極性もしくは非プロトン性で不活性の極性溶媒の存在下で、0℃〜200℃の温度範囲内で、所望により無機または有機塩基の存在下で、様々な反応条件下において行うことができる。

有用な溶媒は、例えば、炭化水素溶媒、例えばベンゼン、トルエン、キシレンまたはクロロヘキサン、エーテル類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンまたはジオ

(38)

をこの方法に使用するならば、特別に塩基を添加することなく0℃〜約50℃の温度範囲が好ましい。塩を使用する時は、ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドのような極性溶媒が好ましい。

方法(a)は好ましくは次のようにして実施される:式Ⅱの置換β-オキソプロピオニトリルを、前記溶媒のうちの1つの中で、わずかにモル過剰の無水トリ-低級アルキルアミン、好ましくはトリエチルアミンで処理し、次いで等モルの式Ⅲの適当なイソシアネートを添加するかまたは前記溶媒中のその溶液を添加する。室温にて約2-24時間攪拌した後、反応混合物を過度に加熱することなく蒸発により容量を減らす。残渣を過剰の水性の希酸、例えば0.1-0.3N塩酸で処理し、そして粗生成物を抽出または収集し、水で洗浄し、乾燥し、粉砕しそして/または適当な溶媒、例えば低級アルカノール、アルカノン、ジアルキルエーテルおよび/またはアルキルアルカノエート、例えばメタノール、アセトン、ジエチルエーテルお

(38)

よび／または酢酸エチルから再結晶する。

式ⅡまたはⅢの出発物質は既知であるかまたは当業界において周知である方法に従って調製される。例えば、式Ⅱのβ-オキソプロピオニトリルは、例えばナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシドまたは水素化ナトリウムの存在下で、極性溶媒、例えば対応するアルコール、ジメトキシエタンもしくはジメチルホルムアミド、またはそれとトルエンもしくは他の炭化水素溶媒との混合物中で、アセトニトリルを対応するカルボン酸エステルと縮合させることにより得られる。あるいは、式Ⅱのβ-オキソプロピオニトリルは、ギ酸エチルを対応するメチルケトンと縮合し、得られたβ-置換β-オキソプロピオンアルデヒドをイソキサゾールに環縮合し、そして該イソキサゾールを水酸化ナトリウム溶液で開裂させることにより形成することもできる。式Ⅱのβ-オキソプロピオニトリルの調製のための更なる既知の方法には、5-置換イソキサゾール-3-カルボン酸の熱分解的脱カルボキシル化的開裂、クロロメチル

ケトン中のシアニドによる塩素の置換、またはアセトニトリルと(アリールもしくはヘテロアリール)ニトリルとの混合縮合に続き得られたβ-置換β-アミノアクリロニトリルの酸加水分解が含まれる。

式Ⅳのカルボン酸またはその官能性誘導体と式Ⅴの第一アミンとの反応を含む方法 (b)は、周知のやり方で行われる。適当な官能性誘導体は、カルボン酸クロライド、無水物、例えばギ酸、酢酸もしくは好ましくは炭酸セミエステルとの混合無水物または対称無水物、またはエステル、例えば低級アルキルエステル、好ましくはメチルもしくはエチルエステルである。更なる適当な官能性誘導体は、アミド結合の生成について米国特許第 4,727,060号に開示されているもの、例えば反応性エステルまたは反応性環状アミンである。

式Ⅳの化合物の官能性誘導体としてカルボン酸クロライドまたは無水物を使用するならば、生成する酸を中和するために、過剰の式Ⅴのアミンを用いて縮合を行うか、または当量の前記アミンと

(39)

(40)

当量もしくは過剰の別の非反応性塩基、例えば第三アミン、例えばトリ-低級アルキルアミン、例えばトリエチルアミン、またはピリジンとを用いて縮合を行う。この反応は溶媒なしで過剰の前記アミン中で、または非極性もしくは非プロトン性極性溶媒、例えば方法 (a)のもとで挙げたもの、例えばエーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくはジオキサン、またはアセトニトリル、または双極性非プロトン性溶媒中で行われる。プロトン性溶媒、例えばアルコール、例えばエタノールまたはイソプロパノールを使うこともできるが、あまり望ましくない。縮合は、使用する酸誘導体の反応性に依存して、-80℃～+80℃の温度、好ましくは0℃～室温の温度にて行われる。

式Ⅳの化合物の官能性誘導体としてカルボン酸エステルを使用するならば、縮合は高温、例えば80℃～200℃の温度にて行われる。例えば、ベンゼン、トルエンまたはキシレンのような高沸点の炭化水素溶媒を使用し、そしてエステルとアミン

との縮合で生成するアルコールを除去するため、に、前記溶媒の沸点のところで反応を行う。

式Ⅳの遊離カルボン酸を使用する縮合は、好ましくはペプチド化学において既知の縮合剤、例えば米国特許第 4,727,060号に記載されたもの、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1,1'-カルボニルジイミダゾールの存在下で行われる。

式Ⅳの出発物質は既知である。それらが新規の場合でも、当業界において周知の方法により、例えば、不活性の非極性または非プロトン性双極性溶媒の存在下における、カルボン酸クロライドまたは無水物、例えば炭酸半エステルとの混合無水物、によるシアノ酢酸エステルのナトリウムまたはカリウム塩のアシル化により調製される。例えば、シアノ酢酸エチルと水素化ナトリウムとから得ることができるシアノ酢酸エチルのナトリウム塩を、ジメトキシエタンまたは類似の極性溶媒中で適当な酸クロライドまたは炭酸モノエチルエステルとの混合無水物でアシル化する。あるいは、

(41)

(42)

ジメチルホルムアミド中でのマグネシウムメトキシドの炭酸塩化により調製された炭酸ジメチルマグネシウムによる対応する β -オキソプロピオニトリルのカルボキシル化により、式IVの遊離酸を得ることができる。塩基の存在下での β -置換 β -オキソプロピオニトリルとクロロホルメートとの反応により式IVの化合物のエステル誘導体を得ることもできる。

方法(c)の縮合反応は、 β -ケトニトリルまたは β -ケトエステルのアシル化について一般に既知の条件下において行われる。式IVのカルボン酸の有用な官能性誘導体は、対応する酸クロライドおよび酸無水物、例えば対称無水物または例えば蟻酸、酢酸もしくは炭酸低級アルキル半エステルとの混合無水物、活性エステル、例えばスクシンイミド、フタルイミド、4-ニトロフェニルもしくはビニルエステル、または活性アミド、例えばイミダゾリドもしくは3,5-ジメチルピラゾリドである。式IVの化合物の有用な塩は、アルカリ金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム

もしくはセシウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばマグネシウム塩、またはカリウム塩である。好ましくは該縮合反応は、前記の式IVの酸クロライドまたは混合無水物誘導体と式IVの β -ケトニトリルのアルカリ金属塩とを使って行われる。該反応は、方法(a)のもとで言及した溶媒中で、好ましくは極性エーテル、例えばジメトキシエタン、テトラヒドロフランもしくはジオキサン、不活性の双極性非プロトン性溶媒、例えばジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンもしくはジメチルスルホキシド中で、または前記溶媒同士もしくは前記溶媒と炭化水素溶媒、例えばトルエンとの混合物中で、0℃～100℃、好ましくは20℃～50℃、例えば室温付近の温度にて行われる。方法

(c)のアシル化反応は、活性塩基、例えば4-ジメチルアミノピリジンの存在下で、前記の酸クロライドと式IVの β -ケトニトリルとを使って、または遊離のカルボン酸を使って、縮合剤、例えばジエチルホスホロシアニデートの存在下および塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、前記の

(43)

好ましい溶媒中でそして一定の温度にて行うこともできる。

式IVの出発物質は既知であるかまたは当業界において既知の方法により調製されるかどうかである。例えばそれらはアミドの生成について方法

(b)のもとに言及した条件下で、シアノ酢酸またはその官能性誘導体と式Vの対応するアミンとの反応により得ることができる。

方法(d)におけるイソキサゾールの加水分解は、無機または有機強塩基、例えば水性のアルカリ金属水酸化物、例えばリチウム、ナトリウムもしくはカリウム、または四級アンモニウムの水酸化物、例えば水酸化ベンジルトリメチルアンモニウムを使って行われる。式IVのイソキサゾールは、前記のような水性の強塩基中で室温～100℃、好ましくは50℃～80℃の温度にて開裂される。反応混合物に有機補助溶媒、例えば低級アルカノール、例えばメタノールもしくはエタノール、または水混和性エーテル、例えばジメトキシエタンを添加して溶解性を高め、そしてそれにより必要な反応温

(45)

度を低くしてもよい。

式IVのイソキサゾール出発物質は、当業界において既知の方法、例えば水性メタノール中での対応する α -ホルミルまたは α -アミノメチレン- β -オキソプロピオンアミドと塩酸ヒドロキシルアミンとの縮合により形成される。必要とされるトリカルボニル化合物またはそれらの等価体は、方法(c)において記載したものと同様なアシル化反応により、例えば適当なギ酸エステルによる対応する β -置換 β -オキソプロピオンアミドのホルミル化により、または例えばジメチルホルムアミドアセタール、N-フェニルホルムアミジン、または第一アミンとオルトギ酸エステルとの混合物を使った当量アミノメチル化により、得られる。方法(d)におけるイソキサゾールの加水分解は、エステル加水分解と脱カルボキシル化に付随して特定される条件下で行うこともでき、対応するイソキサゾール-3-カルボン酸エステル、例えばメチルまたはエチルエステルを用いて出発する。このイソキサゾール-3-カルボン酸エステル出

(46)

発物質は、対応する α -メトキシシリルまたは α -エトキシシリル- β -オキソプロピオンアミドと塩酸ヒドロキシアミンとの縮合により形成される。これらのメトキシシリルまたはエトキシシリル誘導体は、対応する β -置換 β -オキソプロピオンアミドとシュウ酸メチルまたはエチルとの縮合により得ることができる。

方法 (c)における式Ⅴの化合物から常用の保護基の除去は、存在する保護基の性質に依存して、当業界において周知の方法により行われる。常用の保護基および対応する脱保護反応は、例えば J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press, London and New York 1973; Th. M. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981; "The Peptides", 第3巻 (E. Gross および J. Meinhofer 編), Academic Press, London and New York 1981; および "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 第4版, 第15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 におけるような標準操作の中に記載されている。

(47)

ラヒドロフラン；塩素化された炭化水素、例えば塩化メチレンもしくはクロホルムの存在下において、酸、例えば無機酸、例えば塩化水素酸；有機カルボン酸、例えばギ酸、酢酸もしくはトルフルオロ酢酸；有機スルホン酸、例えば p -トルエンスルホン酸；または酸型のイオン交換樹脂により、開裂される。シリル保護基、例えばトリメチルシリル、 $tert$ -ブチルジメチルシリルまたは2-トリメチルシリルエトキシカルボニルは、前記のような酸により、または好ましくは、フッ化物アニオン、例えばフッ化ナトリウム、フッ化カリウムまたはフッ化第四アンモニウム、例えばフッ化テトラエチルアンモニウムまたはフッ化テトラブチルアンモニウムにより、極性溶媒中、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル中で、所望によりクラウンエーテルの存在下において開裂される。保護基の開裂は、通常低温または周囲温度にて、例えば0℃～室温、例えば20℃付近にて行われる。

A' および B' がそれぞれ共に保護された A お

(49)

例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、ベンジロキシカルボニルおよび前記保護基の置換誘導体は、水添分解により、例えば適当な還元触媒、例えばパラジウム触媒の存在下における水素での処理により開裂される。2-ハロ-低級アルコキシカルボニル、例えば2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、またはアロイルメトキシカルボニル保護基は、金属性還元剤、例えば酢酸の存在下での亜鉛により除去される。ジフェニルメトキシカルボニル、 $tert$ -低級アルコキシカルボニル、例えば $tert$ -ブトキシカルボニル、またはヒドロキシ保護基の $tert$ -低級アルキル、例えば $tert$ -ブチル；置換オキシメチル、例えばメトキシメチル、エトキシメチルもしくは1-エトキシエチル；置換チオメチル、例えばメチルチオメチル；または2-オキサシクロアルキル、例えば2-テトラヒドロピラニルもしくは2-テトラヒドロフリルは、所望により水もしくは有機溶媒、例えば低級アルカノール、例えばメタノール；エーテル、例えばジエチルエーテルもしくはテト

(48)

および B 基を表す場合、存在する保護基の種類に応じて、この保護基を一段階でまたは連続して開裂することができる。

式Ⅴの出発物質は、前記の方法 (a), (b), (c) または (d) のいずれかに従って、基 A が A' により置換されておりそして/または基 B が B' により置換されている対応する化合物Ⅱ～Ⅴを用いて調製され得る。対応する保護化合物は、有機化学における保護基に関する前述の標準操作法に記載されている方法に従って得ることができる。

こうして得られる本発明の化合物は、今までに既知の方法に従って互いに交換され得る。特に、A が水素を担持している窒素原子を少なくとも1つ有する5員の複素環である式Ⅰの化合物において、この窒素原子を、常用のアルキル化剤、例えばアルキルハライドまたはスルホネート、例えばヨウ化メチル、 p -トルエンスルホン酸メチルまたは臭化ベンジルを用いて、アルキル化、例えばメチル化またはベンジル化することができる。A および/または B がヒドロキシにより置換された

(50)

フェニルである化合物では、この置換基を前記のアルキル化剤によりアルコキシに変換することができる。さらに、Aおよび/またはBが低級アルコキシにより、例えばメトキシにより置換されたフェニルである化合物では、この置換基を適当な酸、例えばヨウ化水素酸、または好ましくは三フッ化ホウ素を使って、ヒドロキシに変換することができる。

こうして得られた本発明の化合物は、当業界において既知の方法に従って、その低級アルキルエノールエーテルに変換することができる。特に、例えば0℃付近のエーテル性溶液中で、式Ⅰの化合物とジアゾメタンからメチルエノールエーテルが生成される。あるいは、式Ⅰの化合物は下記に更に記載されるようにして、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩に変換され、そしてその塩は、例えば0℃～50℃の温度、例えば室温付近の温度の塩性溶媒中で、低級アルキルハライドまたはスルホネート、例えばヨウ化メチルまたはロートルエンスルホン酸エチルで処理される。

(51)

塩は、常法により遊離化合物に；例えば適当な酸での処理により、金属塩およびアンモニウム塩に、および例えば適当な塩基性試薬での処理により、酸付加塩に変換され得る。塩は、上述したようにして遊離化合物および次いでその別の塩を段階的に調製することにより、塩を過剰の対応する塩形成試薬で処理しそして可能であれば所望の塩を適当な溶媒から結晶化させることにより、または対応するイオン交換樹脂で塩を処理することにより、別の塩に転換することができる。

使用する出発物質は既知のものであるか、成いは新規なものであれば、引用文献において使われている方法に従うがまたは本明細書の実施例により説明されるようにして調製することができる。

上記の反応は、成いは、標準法に従って、好ましくは試薬に対して不活性であり且つその溶媒であるような希釈剤、触媒、および/または縮合剤もしくは中和剤の存在下または非存在下において、そして大気中または不活性雰囲気下で、低温、室温または高められた温度にて、大気圧または過

(53)

本発明の化合物は、当業界において周知の常法により、例えば、有利には有機補助溶媒、例えば低級アルカノール、例えばエタノールもしくはメタノール、またはエーテル、例えばテトラヒドロフランの存在下で、化学量論量またはわずかに過剰の水性的アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物での処理により、その塩に変換することができる。別の金属化合物、例えば炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムを使うこともできる。アンモニウム塩の調製には、適当な溶媒中で、例えば低級アルカノール、例えばメタノールもしくはエタノール、またはエーテル、例えばジエチルエーテル、または他の低沸点溶媒中で、化学量論量または小過剰の対応する有機アミンが式Ⅰの化合物に添加される。式Ⅰの化合物の酸付加塩は、常法により、例えばアルコール性またはエーテル性溶媒中での対応する無機酸での処理により得られる。例えば酸付加塩などの塩を弱塩基で等電点に中和することにより、またはイオン交換体での処理により、内部塩が形成され得る。

(52)

大気圧において行われ得る。

本発明は更に、上記方法のいずれの実法をも含んで成り、この実法は上記方法のいずれかの段階で中間体として生じる化合物を出発物質として使いそして残りの段階を行うか、または該方法がそのいずれかの段階で中断されるもの、あるいは反応条件下で出発物質を形成せしめるかまたはその塩もしくは反応性誘導体の形で使用するものを含む。本発明の方法において、それらの出発物質は、有利には、上述の本発明の好ましい実施態様をもたらすものが選択される。

本発明はまた、新規中間体およびそれらの製造方法にも関する。

出発物質や方法の選択に依存して、新規化合物は、そのようなものがあり得るとすれば、1つの異性体、互変異性体またはその混合物の形であることができる。

塩を含む本発明の化合物は、それらの水和物の形で得ることもでき、または結晶化に使用した別の溶媒を含むこともできる。

(54)

本発明に係る医薬組成物は、痛みや炎症並びに関節症、例えば変形性関節症および慢性関節リウマチの緩和および治療用の、人間を含む哺乳動物への腸内投与、例えば経口または直腸投与、および非経口投与に適するものであり、薬理学的に活性な式Ⅰの化合物またはその医薬上許容される塩の有効量を、単独または1もしくは複数の医薬上許容される担体と共に含んで成る。

本発明の薬理活性化合物は、腸内的、非経口的または局所的適用のいずれかに適当な賦形剤と共にまたは混合されてその有効量を含有する医薬組成物の製造において有用である。好ましいのは、(a) 希釈剤、例えばラクトース、ブドウ糖、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン；(b) 潤滑剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウム塩もしくはカルシウム塩および／またはポリエチレングリコール；錠剤のためには更に(c) 結合剤、例えばマグネシウムアルミニウムシリケート、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチ

ルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび／またはポリビニルピロリドン；所望であれば(d) 崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物；および／または(e) 吸着剤、着色剤、着香剤および矯味剤と共に活性成分を含んで成る錠剤およびゼラチンカプセルである。注射可能な組成物は、好ましくは水性の等張溶液または懸濁液である。坐剤または局所ローション剤は、有利には脂肪エマルションまたは懸濁液から作成される。それらは、滅菌され得て／または補助薬、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、溶解補助剤、浸透圧を調節するための塩および／または緩衝剤を含有してもよい。前記医薬組成物は、別の療法上有益な物質を更に含んでいてもよい。それらは、常用の混合法、造粒法またはコーティング法に従って調整され、そして約 0.1~75%、好ましくは約 1~50%の活性成分を含有する。

本発明は、哺乳動物における炎症性および鎮痛性状態を処置する方法にも関し、該方法は、前記

(55)

哺乳動物に対応する有効量の式Ⅰの化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含んで成る。

活性成分の用量は、温血動物の種、体重、年齢および個体の状態、処置すべき病気、並びに投与の形式に依存する。約 50~70kg の哺乳動物の単位用量は約 10~200mg の活性成分を含むだろう。

次の例は本発明を例示するためのものであり、本発明における限定と解釈してはならない。温度は全て摂氏度において示されそして全ての部は重量部で示されている。特に言及しない限り、蒸発は減圧下、好ましくは約 20mbar~150mbar 下で行われる。

例 1: p-クロロ- α -シアノ- β -オキソ- β -(2-チエニル)アロピオンアニリド

50ml のベンゼン中の 2.2g の β -オキソ- β -(2-チエニル)アロピオニトリルの懸濁液を 1.7g の無水トリエチルアミンで処理し、次いでベンゼン中の 2.3g の p-クロロフェニルイソシアネートの過剰溶液で処理する。発熱反応の発生が暗赤色

(57)

(56)

の溶液を与え、これを一晩放置しておく。ベンゼンを蒸発させ、そして赤色のオイルをメタノール中に取り出し、水 300ml 中の 5ml の 5N HCl の溶液に注ぐ。褐色固体を集め、水で洗浄し、そしてエタノールで粉砕すると題目の生成物 m.p. 230-2° を与える。酢酸エチルからの再結晶により淡黄色針状品 m.p. 231-3° が得られる。

出発物質は次のようにして調製される：

150ml の無水ジエチルエーテル中の 58.5g の 2-アセチルチオフェンおよび 55ml のギ酸エチルの溶液を攪拌しながら 200ml の乾燥エーテル中のナトリウムメトキシド（無水メタノールと 9.2g のナトリウムから新しく調製したもの；スチームコーン上で減圧蒸留により乾燥）の懸濁液に加える。ナトリウムメトキシドが消費されそして β -オキソ- β -(2-チエニル)アロパナールのナトリウム塩が沈殿する。室温にて一晩室温にて水分から保護しながら放置した後、この塩を集めそして乾燥エーテルで洗浄する。

250ml のメタノール中のこのナトリウム塩の溶

(58)

液に水50ml中の28gのヒドロキシアミン塩酸塩の溶液を添加する。生じた赤褐色の溶液を蒸気浴上で30~45分間加熱し、約半分のメタノールを蒸発させる。水 200ml中の18gの水酸化ナトリウムの溶液を添加し、蒸気浴上での加熱を90分間続ける。この溶液を冷却し、水で希釈し、ガラス濾過器を通して濾過し、エーテルと酢酸エチルで洗浄し、そして5N塩酸で酸性にする。生成物を集め、水で洗浄し、風乾し、そしてエタノール-エーテルで粉砕し、エタノールからの再結晶後、 β -オキソ- β -(2-チエニル)プロピオニトリル m.p. 135-6° を与える。

例2: α -シアノ- β -オキソ- β -(2-チエニル)プロピオンアニリドの調製のための一般的方法

本質的には例1の手順を使って、50mlのトルエン、ベンゼンまたは酢酸エチル中の2.1g(0.014モル)の β -オキソ- β -(2-チエニル)プロピオニトリルおよび1.7g(0.017モル)のトリエチルアミンを、0.014~0.018モルの所望のアリールイソ

シアネートと反応させる。生じた溶液を一晩放置しておき、次いで蒸発せしめ、粗原料をメタノール中に取り出し、そして0.1N塩酸で処理する。粗生成物を集め、そして指示された適当な溶媒で粉砕することによるかまたは希NaOH溶液中に溶解させそして5N HClで再び酸性にすることにより精製し、そして最終的に指示された適当な溶媒から再結晶すると、第1表に挙げられた化合物が得られる。

(59)

(60)

第1表

 α -シアノ- β -オキソ- β -(2-チエニル)プロピオンアニリド

アニリド基の置換基	粉砕用溶媒	再結晶用溶媒	結晶用溶媒	m.p.	m.p.
なし	メタノール	酢酸エチル		194-5°	
p-フルオロ	エタノール/ メタノール	酢酸エチル		221-3°	
3,4-ジクロロ	メタノール	DME/エタノール		258-260° (分解)	
3-クロロ-4-フルオロ	メタノール	DME/酢酸エチル		255-6°	
p-メトキシ	NaOH/HCl	酢酸エチル		193-5°	
2,4-ジクロロ	メタノール	メタノール/ エタノール		181-4°	
2,4-ジフルオロ	NaOH/HCl またはエタノール	メタノール		158-8°	
m-トルフルオロ メチル	エタノール	メタノール		193-4°	
m-クロロ	メタノール	アセトン		210-1°	
m-フルオロ	NaOH/HCl	メタノール		205-6°	
2,6-ジメチル	ジエチルエーテル	エタノール		124-5°	

(61)

例3: α -シアノ-p-フルオロ- β -オキソ- β -(2-チエニル)プロピオンアニリド(別法)

50mlのキシレン中の1.0gの α -シアノ- β -オキソ- β -(2-チエニル)プロピオン酸エチルおよび0.8gのp-フルオロアニリドの溶液を、低沸点不純物を共沸除去しながら165分間還流させる。溶液を冷却させると結晶が現われ、これを集めそしてエーテルで洗浄する。生成物は、例2の方法により調製された試料と同じである。

出発物質は次のようにして調製する:

32gのチオフェン-2-カルボン酸、50mlの塩化チオニルおよび1mlのDMFの溶液をスチームコーン(steam cone)上で15分間還流させる。過剰な液体を減圧留去し、残渣をクロロホルム中に取り出し、そしてスチームコーン上で溶媒を減圧蒸留により再び除去する。残渣の酸クロライドを更に精製しないで使用する。

50%水素化ナトリウム(24g)を石油エーテルでテカンテーションにより洗浄し、そして150mlのジメトキシエタン(DME)中に懸濁する。攪拌しな

(62)

がらそして時折氷浴で冷却しながらシアノ酢酸エチル (70g) を分割して添加し、そして25mlの追加のDMEにより洗浄する。水素化ナトリウムがほとんど消費された時、濃厚な白色懸濁液を攪拌しながら、滴下漏斗からの50mlのDME中のチオフェン-2-カルボン酸クロライドの溶液で処理し、発熱反応を和らげるのに必要であれば氷浴で冷却する。橙色懸濁液を数時間攪拌する。スチームコークン上で穏やかに加温しながら蒸発により溶媒の一部を除去する。次いでこの材料を水中に取り出し、水溶液をエーテルで1回洗浄し、そして5N HClで酸性にする。結晶を集め、水で洗浄し、そして風乾すると、淡褐色固体 $m.p. 71-74^\circ$ を得る。石油エーテルまたはエタノールからの再結晶により $m.p. 73-74^\circ$ の α -シアノ- β -オキソ- β -(2-チエニル)アロピオン酸エチルの無色結晶が得られる。

例4: α -シアノ- β -オキソ-N-(2-ピリジル)- β -(2-チエニル)アロピオンアミド
250mlのキシレン中の8.0gの α -シアノ- β -

オキソ- β -(2-チエニル)アロピオン酸エチルおよび3.3gの2-アミノピリジンの溶液を2時間還流する。冷却すると、褐色固体が分離し、これを集めそして水と熱メタノールにより十分に洗浄すると $m.p. 236-7^\circ$ (分解)の前記生成物を得る。ジメチルホルムアミド (DMF) とメタノールからの再結晶により、かさ張った無色結晶; $m.p. 241-2^\circ$ (分解)が得られる。

例5: α -シアノ- β -オキソ-N-(2-チアゾリル)- β -(2-チエニル)ピロピオンアミド
250mlのキシレン中の8.0gの α -シアノ- β -オキソ- β -(2-チエニル)アロピオン酸エチルと3.5gの2-アミノチアゾールの溶液を150分間還流させる。冷却後、粗生成物を集め、まずメタノールで次に希塩酸で粉碎する。得られた生成物を集め、水で洗浄し、乾燥させると、 $m.p. 228-9^\circ$ (分解)の薄茶色の固体が得られる。この化合物をDMFとメタノールから再結晶する。

例6: p-クロロ-2-シアノ-3-オキソ-5-(2-チエニル)-4-ペンテンアニリド

40mlのトルエンと1.5gの無水トリエチルアミン中の2.3gの3-オキソ-5-(2-チエニル)-4-ペンテンニトリルの溶液を2.0gのp-クロロフェニルイソシアネートで処理する。一晩放置した後、スチームコークン上でトルエンを蒸発させる。メタノール中の粗残渣の過剰溶液を、250mlの水中の4mlの5N HClの溶液に添加する。生成物を集め、水で洗浄し、メタノールで粉碎し、乾燥すると、 $m.p. 255-9^\circ$ (分解)の黄色結晶を得る。DMFとメタノールからの再結晶により $m.p. 260-262^\circ$ (分解)の純粋試料が得られる。

出発物質の3-オキソ-5-(2-チエニル)-4-ペンテンニトリルは次のようにして調製する:
50%水素化ナトリウム(5.3g)を石油エーテルで洗い30mlのDMF中に懸濁する。幾らかのジエチルエーテル中の19gの β -(2-チエニル)アクリル酸エチル(エタノールとH₂SO₄による対応する酸のエステル化により調製)および12gのアセトニ-

トリルの溶液を加える。スチームコークン上で手短に温め攪拌することにより発熱反応を開始し、そして進行させる。一晩放置した後、固体化した、褐色混合物を乾燥ジエチルエーテルで希釈し、そして粗 β -ケトニトリルのナトリウム塩を集める。エーテル溶液の水性抽出液とこのナトリウム塩を一緒にした水性溶液をノーライト (Norit) で処理し、そして10mlの水酢酸で酸性にする。冷却した後、生成物を集め、水で洗い、乾燥し、そしてエーテルと少量のエタノールで粉碎すると、 $m.p. 92-94^\circ$ の黄色結晶を得る。ジエチルエーテルと石油エーテルからの再結晶により、この $m.p.$ が93-95°に上がる。

例7: 2-シアノ-p-フルオロ-3-オキソ-5-(2-チエニル)-4-ペンテンアニリド

40mlのトルエンと1.4gの無水トリエチルアミン中の2.1gの3-オキソ-5-(2-チエニル)-4-ペンテンニトリルの溶液を1.7gのp-フルオロフェニルイソシアネートで処理する。反応混合物を例6に記載のように操作する。メタノールでの

粉碎後に得られた粗生成物をDMFとメタノールから再結晶する。m.p. 244-6°。

例8: 3-クロロ- α -シアノ-4-フルオロ- β -(2-フリル)- β -オキソプロピオンアニリド

40mlのトルエン中の1.9g(0.014モル)の β -(2-フリル)- β -オキソプロピオニトリルと1.7g(0.0145モル)の3-クロロ-4-フルオロフェニルイソシアネートで処理し、そして反応混合物を一晩放置しておく。トルエンを蒸発させ、残渣をメタノール中に取り出し、そして希 HCl(水250ml中5N HCl 4ml)に添加する。生成物を集め、水で洗浄し、圧縮して乾燥させ、次いで熱メタノールで粉碎する。該化合物は淡褐色固体m.p. 250-1°(分解)として回収される。DMFと酢酸エチルからの再結晶により、無色結晶、m.p. 281-2°(分解)が得られる。

出発物質の β -(2-フリル)- β -オキソプロピオニトリルは次のようにして調製される:

(87)

ルエン中の1.9g(0.014モル)の β -(2-フリル)- β -オキソプロピオニトリルと1.7g(0.017モル)のトリエチルアミンを、0.014-0.018モルの所望のアリールイソシアネートで処理する。一晩放置後、この溶液を蒸発させ、メタノール中に取り出し、そして0.1N塩酸で酸性にする。粗生成物を集めそして、必要であれば、適当な指定された溶媒での粉碎および適当な指定された溶媒からの再結晶により精製する。

(89)

DMFとジメトキシエタン各25ml中の16.8gの50%水素化ナトリウムの懸濁液に、25mlのジエチルエーテルと25mlのDMF中の56gの α -フロ酸エチルと25gのアセトニトリルの溶液を添加する。懸濁液を攪拌しながら、水素化ナトリウムの消費による発熱反応と沸騰が始まるまで(約5分)スチームコーン上で温め、次いで流動させそして氷浴中で時折手短に冷却して反応速度を調節する;それが終わりに近づいたら、8mlの追加のアセトニトリルを添加する。全ての水素化ナトリウムが消費されたら、懸濁液を一晩放置しておく。乾燥エーテルを加え、そして赤褐色のナトリウム塩を集める;これを25mlの水酢酸で処理し、次いで水で処理する。生成物を集め、水で洗い、そして風乾する。淡褐色固体のm.p. 78-80°のニトリルをエタノールから再結晶すると、m.p. 79-80°の黄色フレークが得られる。

例9: α -シアノ- β -(2-フリル)- β -オキソプロピオンアニリドの調製のための一般的方法

本質的には例8の操作手順に従って、40mlのト

(88)

第2表

α -シアノ- β -(2-フリル)- β -オキソプロピオンアニリド

アニリド基の置換基	粉碎用溶媒	再結晶用溶媒	m.p.
なし	-	エタノール	184-5°
p-フルオロ	メタノール	酢酸エチル	240-1°
p-クロロ	メタノール	酢酸エチル	237-8°
3,4-ジクロロ	メタノール	ジメチルホルムアミド	258-261°
p-メトキシ	メタノール	酢酸エチル	193-5°
2,4-ジクロロ	メタノール	酢酸エチル	190-1°
2,4-ジフルオロ	エタノール	メタノール	165-6°
m-トリフルオロメチル	メタノール	メタノール	188-7°
m-クロロ	-	酢酸エチル	219-220°
2,6-ジメチル	-	エタノール	132-3°

(70)

例10: β -(5-ブロモ-2-フリル)- ρ -クロロ- α -シアノ- β -オキソプロピオンアニリド

60mlのトルエン中の1.7gの β -(5-ブロモ-2-フリル)- β -オキソプロピオニトリルおよび0.9gのトリエチルアミンを1.3gの ρ -クロロフェニルイソシアネートで処理する。種かに発熱反応が起こり、反応混合物を一晩放置しておく。トルエンを蒸発させ、残渣をメタノール中に取り出し、そして200mlの水中の2mlの5N HClの溶液に添加する。生成物を集め、水で洗浄し、風乾し、そして熱メタノールで粉砕すると、m.p. 238-241° (分解)の結晶を得る。DMFと酢酸エチルからの再結晶により、m.p. 249-251° (分解)の黄色結晶が得られる。

出発物質の β -(5-ブロモ-2-フリル)- β -オキソプロピオニトリル、m.p. 158-9° (エタノールから)は、本質的には例8において β -(2-フリル)- β -オキソプロピオニトリルについて記載したようにして、2.4gの50%水素化ナトリウム、11gの5-ブロモ-2-フロ酸エチル(Apo.

(71)

懸濁液を攪拌しながら3時間還流する。濃厚な懸濁液を冷却し、無水ジエチルエーテルで希釈し、そして β -ケトニトリルのナトリウム塩を集め、無水ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥する。赤外スペクトルにおいて4.59 μ mに強いCNピークを示すこの物質を、更なる精製なしで使用する。

同じ操作手順を使って、適当なイソシアネートを用いて次のような類似体が調製される。

第3表

α -シアノ- β -オキソ- β -(3-ビリジル)プロピオンアニリド

アニリド基 の置換基	再結晶用 溶媒	m.p.
なし	DHF/エタノール	229-230° (分解)
ρ -クロロ	DHF/エタノール	247-8° (分解)
3,4-ジクロロ	DHF/エタノール	237-9° (分解)
3-クロロ-4-フルオロ	DHF/エタノール	232-3° (分解)

(73)

Chem. 232, 51)および4.1gのアセトニトリルを使って調製される。

例11: α -シアノ- ρ -フルオロ- β -オキソ- β -(3-ビリジル)プロピオンアニリド

35mlのジメチルスルホキシド中の4.7gの β -オキソ- β -(3-ビリジル)プロピオニトリルのナトリウム塩の懸濁液を4.5gの ρ -フルオロフェニルイソシアネートで処理する。種和な発熱反応の後、混合物を一晩放置しておく。混合物を水(約400ml)と5mlの10% NaOH溶液で処理し、その溶液を濾過し、そして5N HClで注意深く酸性にする。生成物を集め、水で洗い、そして風乾すると、m.p. 231-2° (分解)の黄色結晶が得られる。この化合物をDMFとエタノールから再結晶する。

出発物質の β -オキソ- β -(3-ビリジル)プロピオニトリルは次のようにして調製される:

6.2gのナトリウムから調製した乾燥ナトリウムエトキシドを400mlの乾燥トルエン中に懸濁させる。200mlのトルエン中の45gのニコチン酸エチルと24gのアセトニトリルの溶液を加え、そして

(72)

例12: ρ -クロロ- α -シアノ- β -オキソ- β -(4-ビリジル)プロピオンアニリド

10mlのジメチルスルホキシド中の3.2gの β -オキソ- β -(4-ビリジル)プロピオニトリルのナトリウム塩の溶液を3.0gの ρ -クロロフェニルイソシアネートで処理する。発熱反応が起こった後、該溶液を一晩放置しておく。水(約300ml)と10mlの10% NaOH溶液を添加し、攪拌した後、懸濁液を濾過する。濾液を5N HClで注意深く酸性にした後、生成物を集め、水で洗浄し、乾燥し、メタノールで粉砕するとm.p. 244-5° (分解)の黄褐色結晶を得る。DMFとメタノールからの再結晶によりm.p. が248-9° (分解)に上がる。

出発物質の β -オキソ- β -(4-ビリジル)プロピオニトリルは次のようにして調製される:

10mlのDMF中の4.8gの50%水素化ナトリウムの懸濁液に、10mlのDMF中の16gのイソニコチン酸エチルと8.2gのアセトニトリルの溶液を添加する。スチームコーン上で加温することにより反応を開始し、次いで活発な発熱効果を和らげるの

(74)

に必要であれば、時折冷却しそして過動させながら反応を進行させる。更にアセトニトリル(5ml)とDMF(10ml)を加える。4時間おいた後、濃厚な懸濁液を無水ジエチルエーテルで希釈する。β-ケトニトリルのナトリウム塩を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥する。m.p. 287-297° (分解)の物質は赤外スペクトルにおいて期待通りのCN吸収(4.59μm)を示すので、これを更なる精製なしで使用する。

例13: α-シアノ-β-フルオロ-β-オキソ-β-(4-ピリジル)プロピオンアニリド

ジメチルスルホキシド中の4.2gのβ-オキソ-β-(4-ピリジル)プロピオニトリルのナトリウム塩の溶液を、例12の操作手順に従って3.0gのβ-フルオロフェニルイソシアネートでアシル化する。表題の化合物はm.p. 228-9°の橙色結晶として得られ、そしてDMFとエタノールから再結晶される。

例14: α-シアノ-β-フルオロ-β-(1,5-ジメチル-3-ピラゾリル)-β-オキソプロピオンアニリド

20mlのジメトキシエタン中の2.6gのβ-(1,5-ジメチル-3-ピラゾリル)-β-オキソプロピオニトリルと1.8gのトリエチルアミンの溶液を2.4gのβ-フルオロフェニルイソシアネートで処理する。一晩放置した後、結晶性の粗混合物を希HClで処理し、生成物を集め、水で洗い、乾燥し、そしてメタノールと酢酸エチルで粉碎すると、m.p. 235-240°の無色結晶を得る。酢酸エチルからの再結晶後、該化合物は239-241°で融解する。

出発物質は次のようにして調製される:

58gのアセトンと146gのシュウ酸エチルを500mlの試薬メタノール中の26gのナトリウムの溶液と融合させる。得られた2,4-ジオキソ百草酸メチルのナトリウム塩をエタノールで洗浄し乾燥する。m.p. 260-1 (分解)。

V. AuwersおよびHollmann, Ber. 59, 805, 1282 (1926)の方法に従って、20gの2,4-ジオキソ百草酸

メチルのナトリウム塩の水溶液(200ml)を、12.5gの冷却した濃H₂SO₄と20gの水から調製した水性硫酸中の8.4mlのメチルヒドラジンの溶液で処理する。1時間攪拌した後、その溶液を水酸化ナトリウム溶液で注意深くアルカリ性にする。生成物をジエチルエーテルで抽出し、そしてエーテル性溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。冷ジエチルエーテルで粉碎すると、m.p. 72-5°の1,5-ジメチル-3-ピラゾリルカルボン酸メチルが得られる。ジエチルエーテルからの再結晶によりm.p. が75-7°に上がる。粉碎からのエーテル性溶液を蒸発せしめ、そして残渣のオイルを減圧蒸留すると、b.p. 100-102°/12mmbarの1,3-ジメチル-5-ピラゾリルカルボン酸メチルを与える。

20mlのアセトニトリル中の13.2gの1,5-ジメチル-3-ピラゾリルカルボン酸メチルの溶液を、25mlのDMF中の6.7gの50%水素化ナトリウム(石油エーテルでのデカンテーションによりオイル除去洗浄したもの)の懸濁液に添加する。過

動させながらスチームコーン上で手短かに加温することにより反応を開始し、固体化した混合物を水で処理し、その溶液を濾過し、そして5N HClでpH 6に酸性にする。冷却後、結晶生成物を集め、冷水で洗浄し、乾燥する。エタノールからの再結晶により、m.p. 114-6°のβ-(1,5-ジメチル-3-ピラゾリル)-β-オキソプロピオニトリルが得られる。

例15: α-シアノ-β-(1,5-ジメチル-3-ピラゾリル)-β-オキソプロピオンアニリド

30mlのトルエン中の1.3gのβ-(1,5-ジメチル-3-ピラゾリル)-β-オキソプロピオニトリルと0.9gのトリエチルアミンの溶液を1.05gのフェニルイソシアネートで処理する。一晩放置し、蒸発させ、そして250mlの水中の3mlの5N HClで処理した後、粗固体を希NaOH溶液に溶解し、濾過し、5N HClで再び酸性にし、回収し、水で洗浄し、そして風乾することにより精製すると、m.p. 219-221°の結晶が得られる。エタノールと酢酸エチルからの再結晶およびノーライト(Norit)

での処理により、 $m.p. 233-5^{\circ}$ の無色結晶が得られる。

例18: α -シアノ- β -(1,3-ジメチル-5-ピラゾリル)- β -オキソプロピオンアニリド

40mlの熱トルエン中の1.95gの β -(1,3-ジメチル-5-ピラゾリル)- β -オキソプロピオニトリルと1.5gのトリエタールアミンの懸濁液を1.9gのフェニルイソシアネートで処理する。穏和な発熱反応に続いて一晩置いた後、赤褐色懸濁液を乾燥ジエチルエーテルで希釈し、固体を集める。この物質を少量のメタノールの助力により10mlの10% NaOHと200mlの水の溶液中に溶解する。副生成物(ジフェニル尿素)を濾別し、そして濾液を6N HClで酸性にする。生成物を集め、水で洗浄し、そして乾燥する; 無色結晶、 $m.p. 201-3^{\circ}$ 。この生成物はメタノールから再結晶することができる。

出発物質は次のようにして調製される:

2.4gの水素化ナトリウムを石油エーテルで洗浄し、15mlのDMF中に懸濁し、そして10mlのアセ

(79)

100mlのエタノール中の20gの2,4-ジオキソ古草酸ナトリウム塩を12mlの濃HClで中和する。水10ml中の10.5gのヒドロキシルアミン塩を添加し、そして混合物を90分間還流させる。アスピレーターを用いたスチームコーン上での蒸留によりメタノールを除去する。水を加え、そして5-メチルイソキサゾリル-3-カルボン酸メチル、 $m.p. 89-91$ の無色結晶を集める。1.5gのナトリウムから調製したナトリウムエトキシドを乾燥しそして60mlの乾燥トルエン中に懸濁する。40mlのトルエン中の9.2gの5-メチルイソキサゾリル-3-カルボン酸メチルおよび7gのアセトニトリルの溶液を加え、そして懸濁液を2時間還流させる。約半分のトルエンの蒸発の後、乾燥エーテルを添加し、そして β -(5-メチル-3-イソキサゾリル)- β -オキソプロピオニトリルのナトリウム塩を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥する。この生成物は $m.p. 205-7^{\circ}$ (分解)の黄褐色固体であり、そして更なる精製なしで使用する。

(81)

トニトリル中の3.7gの例14の1,3-ジメチル-5-ピラゾリルカルボン酸メチルと混合する。例14において対応する1,5-ジメチル-5-ピラゾリルカルボン酸メチルについて記載した操作手順に従って、 $m.p. 140-1^{\circ}$ の β -(1,3-ジメチル-5-ピラゾリル)- β -オキソプロピオニトリルが得られる。水からの再結晶により、 $m.p. 141-2^{\circ}$ を有する結晶が得られる。

例17: α -シアノ- β -(5-メチル-3-イソキサゾリル)- β -オキソプロピオンアニリド

25mlのDMF中の3.8gの β -(5-メチル-3-イソキサゾリル)- β -オキソプロピオニトリルのナトリウム塩の懸濁液を3.7gのフェニルイソシアネートで処理する。発熱的で短らか沸騰性の反応の後、混合物を濾過して副生成物のジフェニル尿素を除去し、そして濾液を3mlの6N HClで酸性にする。生成物を集め、水で洗浄し、乾燥し、そしてエタノールで粉砕し、 $m.p. 201-4^{\circ}$ の淡褐色固体を与える。

出発物質は次のようにして調製する:

(80)

例18: α -シアノ- p -フルオロ- β -(5-メチル-3-イソキサゾリル)- β -オキソプロピオンアニリド

20mlのDMF中の5.3gの β -(5-メチル-3-イソキサゾリル)- β -オキソプロピオニトリルのナトリウム塩の懸濁液を8.0gの p -フルオロフェニルイソシアネートと反応させる。数時間後、反応混合物を例17に記載のように処理する。生じたベージュ色の固体、 $m.p. 220-5^{\circ}$ を温エタノールで粉砕し、結晶 $m.p. 228-231^{\circ}$ (分解)を与える。DMFと酢酸エチルからの再結晶により、純粋な試料; 光沢のあるクリーム色のフレーク、 $m.p. 235-7^{\circ}$ (分解)を得る。

例19: α -シアノ- β -(1-メチル-5-イミダゾリル)- β -オキソプロピオンアニリド

25mlのDMF中の5.8gの β -(1-メチル-5-イミダゾリル)- β -オキソプロピオニトリルのナトリウム塩の懸濁液を分割して、7.4gのフェニルイソシアネートで処理する。発熱的で、激しい沸騰性の反応が起こり、赤褐色溶液を与える。

(82)

一晚放置後、これを水で希釈し、そして副生成物のジフェニル尿素を浮別する。浮液を注意深く5N HClで中和する。生成物を集め、水で洗浄し、そして乾燥する；黄褐色固体、*m.p.* 225-7°（分解）。メタノールからの再結晶により、純粋な試料の桃色結晶、*m.p.* 239-241°（分解）が得られる。

出発物質は次のようにして調製する：

R.G.Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 844(1949)により記載されたようにして、サルコシンエチルエステルから、連続的なN-およびC-ホルミル化、チオシアン酸での閉鎖、並びに硝酸での酸化的脱硫により、1-メチルイミダゾリル-5-カルボン酸エチル、*b.p.* 133-4° / 8mmbar を調製する。

3.1gの50%水素化ナトリウムを石油エーテルでのデカンテーションにより洗浄し、そして20mlのDMF中に懸濁する。7.7gの1-メチルイミダゾリル-5-カルボン酸エチルと20mlのアセトニトリルを添加する。攪拌しながらスチームコーン上で加温することにより反応を開始し、そして発熱的に進行させる。一晚放置後、懸濁液を乾燥エチ

ルエーテルで希釈し、固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥する。生じたβ-(1-メチル-5-イミダゾリル)-β-オキソプロピオニトリルのナトリウム塩である淡褐色固体、*m.p.* 約 180°（分解）は、更なる精製なしに使われる。このナトリウム塩の試料を氷酢酸で処理し、遊離のイミダゾリルβ-ケトニトリルをアセトンで抽出し、そして特徴付けのために対応する塩酸塩に変換する；エタノールとメタノールから淡褐色結晶、*m.p.* 210-2°（分解）。

例20：α-シアノ-β-(1-メチル-5-イミダゾリル)-β-オキソプロピオンアニリド

25mlのDM中の4.5gのβ-(1-メチル-5-イミダゾリル)-β-オキソプロピオニトリルのナトリウム塩の懸濁液を5.5gのp-フルオロフェニルイソシアネートで少しずつ処理する。発熱的で幾らか沸騰性の反応の後、褐色の混合物を一晚放置しておく。水を加え、そして浮過により副生成物のジアリール尿素を除去する。2.6mlの6N

(83)

(84)

HClと1mlの水酢酸を注意深く添加することにより浮液を酸性にする。生成物を集め、洗浄しそして乾燥する；黄褐色結晶、*m.p.* 228-230°（分解）。DMFとエタノールからの再結晶によりほぼ無色の結晶、*m.p.* 235-6°（分解）が得られる。

例21：p-クロロ-α-シアノ-β-(1-メチル-5-イミダゾリル)-β-オキソプロピオンアニリド

25mlのDMF中の4.8gのβ-(1-メチル-5-イミダゾリル)-β-オキソプロピオニトリルのナトリウム塩の懸濁液を6.6gのp-クロロフェニルイソシアネートと混合し褐色の懸濁液を与え、一晚放置した後、水と2mlの10%NaOHで処理し、浮過し、そして浮液を氷酢酸で中和する。生成物を集め、水で洗浄しそして乾燥する；黄色結晶、*m.p.* 239-241°（分解）。DMFとエタノールからの再結晶により淡黄色のかさ張った結晶、*m.p.* 245-6°（分解）を得る。

例22：α-シアノ-β-(1-メチル-2-イミダゾリル)-β-オキソプロピオンアニリド

15mlのDMF中の2.4gのβ-(1-メチル-2-イミダゾリル)-β-オキソプロピオニトリルのナトリウム塩の溶液を2.0gのフェニルイソシアネートで処理する。穏和な発熱反応の後、黄色溶液を一晚放置しておく。水を加え、溶液を浮過し、そして浮液を3mlの6N HClでpH 6まで注意深く酸性にする。生成物を集め、洗浄し、そして乾燥する；黄色結晶、*m.p.* 224-5°（分解）。メタノールからの再結晶により淡黄色結晶、*m.p.* 227-9°（分解）を得る。

出発物質は次のようにして調製する：

C.G.Beggら、*Australian J. Chem.*, **28**, 415(1973)に従って、アセトニトリル中でのエチルクロロホルレートとN-メチルイミダゾールとの処理の後、トリエチルアミンの添加、浮過、蒸発、および減圧蒸留により、1-メチルイミダゾリル-2-カルボン酸エチルが得られる；オイル、*b.p.* 130-2° / 4.5mmbar。

(85)

(86)

2.1gのナトリウムとエタノールからナトリウムエトキシドを調製し、真空中で乾燥し、そして200mlの乾燥トルエン中に懸濁する。この懸濁液に、50mlのトルエン中の13.0gの1-メチルイミダゾリル-2-カルボン酸エチルおよび7gのアセトニトリルの溶液を添加する。この懸濁液を攪拌しながら150分間還流させる。赤色の懸濁液を100mlの乾燥エチルエーテルで希釈し、そしてβ-(1-メチル-2-イミダゾリル)-β-オキソプロピオニトリルのナトリウム塩を集め、エチルエーテルで洗浄し、そして乾燥する；黄褐色固体、*m.p.* 217-226°。このナトリウム塩の試料を氷酢酸で処理し、遊離のβ-ケトニトリルをエーテルとアセトンで粉碎し、そしてエタノールから再結晶する；針状品、*m.p.* 109-111°。

例23: α-シアノ-*p*-フルオロ-β-(1-メチル-2-イミダゾリル)-β-オキソプロピオンアニリド

この化合物は、例22の操作手順に従って、β-(1-メチル-2-イミダゾリル)-β-オキソプロ

ロピオニトリルのナトリウム塩と*p*-フルオロフェニルイソシアネートとの反応により得られる；固体、*m.p.* 241-2° (分解)。エタノールとDMFからの再結晶により無色結晶、*m.p.* 243-4° (分解)が得られる。

例24: *p*-クロロ-α-シアノ-β-(1-メチル-2-イミダゾリル)-β-オキソプロピオンアニリド

この化合物は、例22の操作手順に従って、β-(1-メチル-2-イミダゾリル)-β-オキソプロピオニトリルのナトリウム塩と*p*-クロロフェニルイソシアネートとの反応により得られる；固体、*m.p.* 235-6° (分解)。エタノールとメタノールからの再結晶により結晶、*m.p.* 238-9° (分解)が得られる。

例25: α-シアノ-β-(2,4-ジメチル-5-チアゾリル)-β-オキソプロピオンアニリド

1.55gの水素化ナトリウムを石油エーテルで洗浄し、そして10mlのDMF中に懸濁し、15mlのジメトキシエタン (DME)中の5.3gのシアノアセトア

ニリドで少しずつ処理する。水素化ナトリウムが消費されたら、10mlのDME中の2,4-ジメチルチアゾリル-5-カルボニルクロライドの溶液を攪拌下で添加する。種々な発熱反応が紫がかった混合物を与える。一晩放置した後、溶媒の一部を蒸発せしめ、材料を水中に取り出し、濾過して未反応のシアノアセトアニリドを除去し、赤色の濾液を5mlの6N HClで酸性にする。生成物を集め、水で洗浄し、乾燥し、冷エタノールで粉碎すると、淡褐色結晶、*m.p.* 178-180°を得る。エタノールからの再結晶により*m.p.* 180-181°に上がる。

出発物質は次のようにして調製する：

25mlのエタノール中の12.0gのチオアセトアミドと25gのα-クロロアセト酢酸エチルを、スチームコーン上で加温することにより反応させる。生じた塩酸塩を水とNa₂CO₃で処理することにより2,4-ジメチルチアゾリル-5-カルボン酸エチル、*m.p.* 48-50°を得る。このエステル(8.3g)を10%NaOH溶液(25ml)と共にスチームコーン上で

5分間加熱して加水分解し、30分間放置し、濾過しそして6N HCl(11ml)で酸性にすると、対応する酸が得られ、これを集め、水で洗浄し、そして乾燥する；2,4-ジメチルチアゾリル-5-カルボン酸の無色結晶、*m.p.* 233-4° (分解)。

W.R.Boon, *J.Chem.Soc.*, 601(1945)に従って、50mlの乾燥ジエチルエーテルと1.3gのピリジン中の2.5gのこのチアゾール酸の懸濁液を冷却し、そして10mlのジエチルエーテル中の1.9gの塩化チオニルの溶液でゆっくりと処理する。室温で90分間攪拌後、懸濁液を濾過し、濾液をごく穏やかに温めながら真空中で蒸発させると、粗2,4-ジメチルチアゾリル-5-カルボニルクロライドが得られ、これを直接次の段階に使用する。

例26: α-シアノ-*p*-フルオロ-β-(2,4-ジメチル-5-チアゾリル)-β-オキソプロピオンアニリド

この化合物は、例25の操作手順に従って、2,4-ジメチルチアゾリル-5-カルボニルクロライドとα-シアノ-*p*-フルオロアセトアニリド

との反応により得られる；固体、 $m.p. 198-8^{\circ}$ 。
メタノールとエタノールからの再結晶により結晶、 $m.p. 199-200^{\circ}$ が得られる。

例27: p -クロロ- α -シアノ- β -(2,4-ジメチル-5-チアゾリル)- β -オキシプロピオンアニリド

この化合物は、例25の操作手順に従って、2,4-ジメチルチアゾリル-5-カルボニルクロライドと p -クロロ- α -シアノアセトアニリドとの反応により得られる；固体、 $m.p. 203-5^{\circ}$ 。酢酸エチルからの再結晶により結晶、 $m.p. 208-9^{\circ}$ が得られる。

例28: α -シアノ- β -オキシ- β -(2-フェニル-4-チアゾリル)プロピオンアニリド

40mlのトルエン中の2.5gの β -オキシ- β -(2-フェニル-4-チアゾリル)プロピオニトリルおよび1.5gのトリエチルアミンの溶液を1.6gのフェニルイソシアネートで処理する。一晩放置した後、油状の混合物をスチームコーン上で蒸発せしめトルエンを除去し、そして残渣を少量のメタ

ノール中に溶解し、300mlの水中の5mlの6N HClの溶液で処理する。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機溶液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして粗生成物をエチルエーテルで粉碎すると、結晶、 $m.p. 192-6^{\circ}$ を与える。酢酸エチルからの再結晶により無色フレーク、 $m.p. 198-200^{\circ}$ を得る。

出発物質は次のようにして調製する：

100mlのエタノール中の7gのチオベンズアミドを10gのプロモビルペン酸エチルと混合する。この溶液をスチームコーン上で1時間加熱し、蒸発させ、水で処理し、そして油状物質をエーテルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させ、2-フェニルチアゾリル-4-カルボン酸エチルを与える。

4.8gの50%水素化ナトリウムを石油エーテルで洗浄し、そして25mlのジメトキシエタン中に懸濁する。25mlのアセトニトリル中の11.8gの2-フェニルチアゾリル-4-カルボン酸エチルの溶液を加え、反応を加速させる必要があれば、混合物

(91)

(92)

を攪拌しながらスチームコーン上で30分間加熱する。溶液を蒸発させ、残渣を水に溶解し、溶液を濾過して透明にし、そして6N HClで酸性にする。生成物を集め、水で洗浄し、乾燥し、そしてエタノールで粉碎すると、褐色を帯びた結晶として β -オキシ- β -(2-フェニル-4-チアゾリル)プロピオニトリルを得る； $m.p. 141-7^{\circ}$ 。エタノールからまたは酢酸エチルからの更なる再結晶により $m.p.$ が $151-3^{\circ}$ に上がる。

例29: α -シアノ- p -フルオロ- β -オキシ- β -(2-フェニル-4-チアゾリル)プロピオンアニリド

この化合物は、例28の操作手順に従って、 β -オキシ- β -(2-フェニル-4-チアゾリル)プロピオニトリルと p -フルオロフェニルイソシアネートとの反応により得られる。エタノールとメタノールでの粉碎後、 $m.p. 214-8^{\circ}$ の生成物を集める。酢酸エチルからの再結晶により $m.p.$ が $215-6^{\circ}$ に上がる。

(93)

例30: p -クロロ- α -シアノ- β -オキシ- β -(2-フェニル-4-チアゾリル)プロピオンアニリド

この化合物は、例28の操作手順に従って、 β -オキシ- β -(2-フェニル-4-チアゾリル)プロピオニトリルと p -クロロフェニルイソシアネートとの反応により得られる。エタノールとメタノールでの粉碎後、 $m.p. 222-5^{\circ}$ の生成物を集める。酢酸エチルからの再結晶により $m.p.$ が $224-6^{\circ}$ に上がる。

例31: p -クロロ- α -シアノ- β -オキシ- β -フェニルプロピオンアニリド

50mlのベンゼンおよび2.5gの無水トリエチルアミン中の3.2gのベンゾイルアセトニトリルの溶液を20mlのベンゼン中の3.4gの p -クロロフェニルイソシアネートで処理する。穏和な発熱反応の後、溶液を一晩放置しておく。ベンゼンを蒸発させ、少量のメタノール中に溶解した残渣を300mlの水中の15mlの5N HClに添加する。生成物を集め、水で洗浄し、乾燥し、そしてメタノールで粉碎し、

(94)

無色結晶、 $m.p. 242-4^\circ$ を与える。DMFからの再結晶により $m.p.$ が $248-8^\circ$ に上昇する。

同じ操作手順を使って、適当なイソシアネートをを用いて次の類似体が調製される。

第4表

ハロ置換された α -シアノ- β -オキソ- β -フェニルプロピオンアニリド

アニリド基の置換基	再結晶用溶媒	$m.p.$
p-フルオロ	酢酸エチル	229-231°
3,4-ジクロロ	酢酸エチル	230-1°
3-クロロ-4-フルオロ	酢酸エチル	225-8°
2,4-ジフルオロ	メタノール	159-161°
2,3-ジクロロ	酢酸エチル	185-6°

例32: α -シアノ-2,4-ジフルオロ- β -(p-メトキシフェニル)- β -オキソプロピオンアニリド

50mlのトルエンおよび1.5gの無水トリエチルア

ミン中の2.1gのp-メトキシベンゾイルアセトニトリル(β -p-メトキシフェニル- β -オキソプロピオニトリル)の懸濁液を2.0gの2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートで処理する。混合物を、スチームコーン上で数分間加熱した後、一晚放置しておく。トルエンを蒸発せしめ、そして少量のメタノール中に溶解された残渣の溶液を、250mlの水中の4mlの5N HClで処理する。回収された粗生成物を冷エタノールで粉砕し、再び濾過すると、 $m.p. 163-5^\circ$ の結晶を得る。メタノールからの再結晶により $m.p. 163-5^\circ$ の無色結晶が得られる。

出発物質は次のようにして調製する:

6.2gのナトリウムを試薬のメタノール中に溶解し、アスピレーターを使った蒸留により過剰のメタノールを除去し、このナトリウムメトキシドを200mlの無水エーテル中に懸濁する。この懸濁液に、100mlの無水ジエチルエーテル中の45gのp-メトキシアセトフェノンと30mlのエチルホルメートの溶液を攪拌下で添加する。数時間放置した

後、 β -(p-メトキシフェニル)- β -オキソプロパナールのナトリウム塩の懸濁液を、更なる無水エーテルの助けをかりて濾過し、そしてこの塩をエーテルで洗浄し、乾燥する。

250mlの水中の30gの前記 β -(p-メトキシフェニル)- β -オキソプロパナールのナトリウム塩と6gのNaOHの溶液に、水50ml中の10.5gの塩酸ヒドロキシルアミンの溶液を添加する。その溶液をスチームコーン上で4時間加熱する。冷却した溶液を水で500mlに希釈し、エーテルと酢酸エチルで洗浄し、そして10mlの水酢酸で中和する。沈澱した生成物を集め、水で洗浄し、風乾し、そしてエタノールから再結晶する; β -(p-メトキシフェニル)- β -オキソプロピオニトリルの無色結晶、 $m.p. 130-2^\circ$ 。

同じ操作手順を使い、適当なイソシアネート並びに粉砕用溶媒および再結晶用溶媒を用いて、次の類似体が調製される:

第5表

α -シアノ- β -(p-メトキシフェニル)- β -オキソプロピオンアニリド

アニリド基の置換基	粉砕用溶媒	再結晶用溶媒	$m.p.$
なし	メタノール/エタノール	酢酸エチル	187-8°
p-フルオロ	エタノール	酢酸エチル	227-9°
p-クロロ	メタノール	DMF	248-8°
3,4-ジクロロ	メタノール	酢酸エチル	218-220°

例33: p-クロロ- β -(p-クロロフェニル)- α -シアノ- β -オキソプロピオンアニリド

30mlのトルエンと1.6gの無水トリエチルアミン中の2.2gのp-クロロベンゾイルアセトニトリル(β -p-クロロフェニル- β -オキソプロピオニトリル)の溶液に、10mlのトルエン中の2.3gのp-クロロフェニルイソシアネートの溶液を添加する。穏和な発熱反応の後、一晚放置しておく。生成物のトリエチルアンモニウム塩が結晶として分離する。これを集め、トルエンとエーテルで洗

淨し、乾燥する； $m.p. 120-121^{\circ}$ 。この固体を希 HCl (250ml の水中の 3ml の 5N HCl) で処理して淡褐色固体を与え、これを集め、水で洗浄し、乾燥する。生成物を希 NaOH に溶解しそして濾過溶液を 5N HCl で再び酸性にすることにより精製する；沈澱した生成物を集め、水で洗浄し乾燥すると $m.p. 228-230^{\circ}$ の無色結晶が得られる。酢酸エチルからの再結晶により $m.p.$ を $231-3^{\circ}$ に上げる。

出発物質は次のようにして調製する：

対応する β -(p -メトキシフェニル)- β -オキソプロピオニトリルの生成のための例 32 の手順に従って、4.6g のナトリウムから調製したナトリウムメトキシドの存在下で 34g の p -クロロアセトフェノンを 25ml のエチルホルメートでホルミル化する。得られた β -(p -クロロフェニル)- β -ニオキソプロパナールのナトリウム塩を集め、無水ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥する。12g のこのナトリウム塩、4.3g のヒドロキシルアミン塩酸塩および 2.5g の NaOH を 300ml の水中で 3 時間スチームコークン上で加熱する。冷却した溶液

を濾過し、5ml の水酢酸と 2ml の 5N HCl で酸性にし、そして沈澱を集め、水で洗浄し、乾燥させる。ジエチルエーテルからの再結晶により β -(p -クロロフェニル)- β -オキソプロピオニトリル；橙色針状晶、 $m.p. 128-130^{\circ}$ が得られる。

例 34：カプセル

次の処方箋を使って、各々が 25mg の活性成分を含む 1000 カプセルを調製する：

3, 4-ジクロロ- α -シアノ- β -オキソ- β -(2-チエニル)プロピオンアニリド	25.0g
ラクトース	207.0g
改質スターチ	80.0g
ステアリン酸マグネシウム	3.0g

全粉末を 0.6mm の目を有する篩に通す。次に薬剤物質を適当なミキサー中に入れ、そしてまずステアリン酸マグネシウムと混合し、次いで均質になるまでラクトースおよびスターチと混合する。カプセル充填機を使って、No 2 の硬質ゼラチンカプセルの各々に 315mg の前記混合物を充填する。

(99)

(100)

同様にして、本明細書に開示および例示された別の化合物 10-200mg を含むカプセルが調製される。

例 35：錠剤

次の処方箋を使って、各々が 100mg の活性成分を含む 10,000 錠の錠剤を調製する：

α -シアノ- α -トリルフルオロメチル- β -オキソ-(2-チエニル)プロピオンアニリド	1000g
ラクトース	2535g
コーンスターチ	125g
ポリエチレングリコール 6000	150g
タルク粉末	150g
ステアリン酸マグネシウム	40g
精製水	適量

全粉末を 0.6mm の目を有する篩に通す。次に薬剤物質、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび半分のスターチを適当なミキサー中で混合する。スターチの残り半分を 85ml の水に懸濁し、そして懸濁液を 280ml の水中のポリエチ

レングリコールの沸騰溶液に添加する。生成したペーストを前記粉末に添加し、必要であれば更なる量の水を使って、粒状化する。この粒状物を 35℃ にて一晩乾燥し、1.2mm の目を有する篩上で粉碎し、上側が二分されているパンチを使って錠剤に圧縮する。

同様にして、上記の例により例示された別の化合物を 10-200mg 含有する錠剤が調製される。

特許出願人

チバーガイギー

アクチェンゲゼルシャフト

特許出願代理人

弁理士 青 木 朗

弁理士 石 田 敬

弁理士 山 口 昭 之

弁理士 西 山 雅 也

(101)

(102)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.